

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПСИХОНЕВРОЛОГИИ

*Сборник статей
(выпуск 2)*

г. Киев
2009

Актуальные вопросы психоневрологии. Сборник статей. — Киев, 2009. — 176 с.

Сборник посвящен наиболее актуальным вопросам психоневрологии. Включает в себя статьи по результатам исследований, проведенных в ведущих лечебных учреждениях, специализированных клиниках и центрах, на базе научных кафедр медицинских университетов и академий последи-
пломного образования Украины и России.

В сборнике содержится информация о диагностике и лечении когнитивных, психоэмоциональ-
ных, тревожных расстройств, заболеваний периферической и центральной нервной системы. Также затронуты вопросы лечения больных болезнью Паркинсона, эпилепсией, проблемы реа-
билитации пациентов после черепно-мозговой травмы.

Сборник предназначен для невропатологов, психиатров и врачей других специальностей.

СОДЕРЖАНИЕ

НЕЙРОМИДИН

С.К. Евтушенко, Л.З. Силенко, И.Н. Голубева, М.В. Ефименко, О.С. Евтушенко, Е.В. Лисовский, Л.М. Прохорова НЕЙРОМИДИН В ТЕРАПИИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ И АКСОНАЛЬНЫХ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ	6
Л.А. Дзяк, Н.А. Зорин, А.Г. Кириченко, А.Н. Шульга, П.А. Хаитов, В.М. Сук РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАДИКУЛОПАТИЕЙ И РАДИКУЛОИШЕМИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ПАТОЛОГИЕЙ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА, С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НЕЙРОМИДИН	8
А.А. Козелкин, М.В. Сикорская, С.А. Козелкина ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НЕЙРОМИДИН У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМИ ИНСУЛЬТАМИ В ОСТРОМ И РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ	12
В.В. Захаров НАРУШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА.....	15
А.А. Козелкин, С.А. Козелкина ДИНАМИКА ДВИГАТЕЛЬНЫХ И РЕЧЕВЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ВНУТРИМОЗГОВЫХ ГЕМОМРАГИЙ ПОДКОРКОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ	21
Г.В. Литвинова, В. А. Касьянов, О.А. Салахова, И.Е. Камышникова ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМИДИНА В ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	26
Т.С. Мищенко, С.А. Козелкина ДИНАМИКА ОЧАГОВЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ВНУТРИМОЗГОВЫМИ ГЕМОМРАГИЯМИ ПОДКОРКОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	29
І. О. Парпалей, Р. В. Осадчук, М. О. Володій ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІН'ЄКЦІЙНИХ ФОРМ НЕЙРОМІДИНА В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ	33
И. В. Даценко, С.М. Кузнецова ВЛИЯНИЕ НЕЙРОМИДИНА НА ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ.....	36
Л.А. Дзяк, А.Н. Шульга, Е.С. Цуркаленко ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМИДИНА В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ.....	40
И.А. Строков, О.Е. Зиновьева, А.Н. Баринев, П.Т. Ахмеджанова, Н.Н. Яхно НЕЙРОМИДИН В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ	44
О.С. Евтушенко, М.Р. Шаймурзин, И.С. Евтушенко, Е.В. Лисовский, Н.В. Яновская НЕЙРОМИДИН В ТЕРАПИИ НЕЙРОМЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ ПАРЕЗАМИ У ДЕТЕЙ	50
Т.С. Мищенко, Л.Ф. Шестопалова, В.Н. Мищенко НЕЙРОМИДИН В ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ	55

В.И. Черний, Т.В. Островая, И. А. Андропова ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА И ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИЯ: НЕЙРОМИДИН В АСПЕКТЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ.....	59
С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ	67
В.В. Захаров, М.С. Головкова ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМИДИНА В ЛЕЧЕНИИ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ	76

НООФЕН

Л.О. Громов ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ДІЇ ГАМК-ЕРГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ В РЯДУ ПСИХОТРОПНИХ ЗАСОБІВ	81
М.В. Хайтович ПОРУШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ДІТЕЙ З ВЕГЕТАТИВНИМИ ДИСФУНКЦІЯМИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ НООФЕНОМ	84
О.И. Лукач, В.В. Кузнецов ВЛИЯНИЕ НООФЕНА НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ И ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ	87
О.Г. Сыропятов, Н.А. Дзеружинская, С.С. Яновский МЕСТО НООФЕНА В ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (Аналитический обзор)	90
И.Н. Карабань, Е.П. Луханина, Н.А. Мельник, Н.М. Березецкая ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ НООФЕНОМ НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ, КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА.....	94

НОРМАЗИДОЛ

С.Н. Малахова, Н.Я. Доценко, С.С. Боев, И.А. Шехунова ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ МАО В КОРРЕКЦИИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ И ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ И ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО ПОВОДУ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	99
Л.Н. Юрьева, Т.В. Малишко, В.М. Рахманов, А.Н. Назаренко СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОРМАЗИДОЛА ПРИ ДЕПРЕССИЯХ ОРГАНИЧЕСКОГО И НЕВРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА.....	102
О.С. Чабан, О.О. Хаустова ТЕРАПІЯ НЕПСИХОТИЧНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНОЮ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	105

О.К. Ярош, О.Т. Дудко, Л.О. Громов КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЦЕРЕБРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ ОЛАТРОПИЛУ.....	111
Е.Ю. Антипчук, К.Н. Логановский, Н.Ю. Чупровская, М.А. Бомко, Т.К. Логановская, Н.В. Денисюк, Е.А. Колосинская, С.А. Чумак, Г.Ю. Крейнис, И.В. Перчук, Л.Л. Здоренко, В.И. Кравченко, Н.А. Зданевич, З.Л. Василенко, Н.В. Дроздова, Е.Н. Юхименко, М.В. Гресько ОЛАТРОПИЛ В ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОСТРАДАВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ.....	116
Г.М. Кушнир, А.А. Микляев КОМБИНАЦИЯ НООТРОПОВ В ЛЕЧЕНИИ РАННЕЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ.....	123
С.Г. Бурчинський РИЗИКИ НООТРОПНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ ЗАПОБИГАННЯ.....	126
Е.А. Статинова, С.В. Селезнева КОМБИНИРОВАННАЯ НООТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ.....	130
С.В. Краснокутский, А.Н. Корж, О.Ф. Майборода, Н.Н. Васькив ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ОЛАТРОПИЛА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ.....	133
Б.В.Задорожна, В.М.Шевага РОЛЬ ТА МІСЦЕ ОЛАТРОПИЛУ В ЛІКУВАННІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	137

ЭНТРОП

А.А. Козёлкин, С.А. Медведкова, А.В. Ревенько, А.А. Кузнецов ЭТАПНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ С КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	141
Н.Н. Грицай, Н.А. Кобзистая, Г.Я. Силенко, А.Н. Мартыненко ВЛИЯНИЕ НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА ЭНТРОП НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ МОЗГА ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НЕЙРОИНФЕКЦИЮ ИЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ	149
Ю.И. Горанский, В.Н. Герцев ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	152
Н.Ю. Бачинская, В.А. Холин, К.Н. Полетаева ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭНТРОП ПРИ СИНДРОМЕ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ	156
І.В. Тодорів КОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ З ФОКАЛЬНИМИ ЕПІЛЕПСІЯМИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ	165
В.И. Мамчур, В.И. Опрышко, К.А. Кравченко, А.В. Куник ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИИ НООТРОПОВ ПРИ КОГНИТИВНОМ ДЕФИЦИТЕ НА ФОНЕ ПОВЫШЕННОЙ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ МОЗГА.....	169

Евтушенко С.К., Силенко Л.З., Голубева И.Н., Ефименко М.В., Евтушенко О.С.,
Лисовский Е.В., Прохорова Л.М.

НЕЙРОМИДИН В ТЕРАПИИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ И АКСОНАЛЬНЫХ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

*Донецкий государственный медицинский университет
Областной детский клинический центр нейрореабилитации
Областная детская клиническая больница г. Донецк,
Украина*

Пациенты с заболеваниями периферической нервной системы являются одним из основных контингентов больных в неврологических отделениях стационаров и поликлиник и занимают существенное место в общей заболеваемости населения. Полиневропатии характеризуются симметричным диффузным поражением периферических нервных волокон и делятся на две основные группы: в одних случаях преимущественно поражаются аксоны нервных волокон (аксонопатии), в других — миелиновые оболочки (демиелинизирующие невропатии). Ведущими жалобами у данной категории больных являются двигательные нарушения, мышечная слабость, различные нарушения чувствительности. Для наследственных полиневропатий (невральная амиотрофия Шарко-Мари, болезнь Рефсума) характерно также прогрессирование патологического процесса, что приводит к инвалидизации больных.

Целью настоящего исследования была оценка терапевтической эффективности препарата нейромидин (действующее вещество — амиридин) производства АО Олайнский химико-фармацевтический завод «Олайнфарм» (Латвия). Нейромидин является комбинацией молекулярных эффектов — блокады калиевой проницаемости мембраны и ингибирования холинэстеразы. Повышение концентрации медиатора в синаптической щели способствует более сильной стимуляции постсинаптической клетки вследствие медиатор-рецепторного взаимодействия. В холинергических синапсах ингибирование холинэстеразы приводит к накоплению нейромедиатора в синаптической щели и усилению функциональной активности постсинаптической клетки (сокращение, проведение возбуждения).

В клиническое исследование были включены 35 детей в возрасте от 2-х до 15 лет, из них 11 детей с невральная амиотрофией Шарко-Мари-Тута 1-го типа, 7 больных с невральная амиотрофией Шарко-Мари-Тута 2-го типа, 9 детей с ОВДП

Гийена-Барре-Штроля, 6 пациентов с токсической (грибной) полиневропатией, 1 пациент с болезнью Рефсума (НМСН IV типа), 1 ребенок с дифтерийной полиневропатией.

Всем больным проводились следующие исследования: клинический осмотр, биохимическое исследование крови (с включением острофазовых показателей), электролитов крови, электрокардиография, при необходимости исследование СМЖ, электронейромиографическое исследование. Степень выраженности двигательных нарушений у больных оценивалось согласно бальной шкале Modified Ashworth Scale. При проведении электронейромиографии усиление и регистрация потенциалов осуществлялись на четырехканальном компьютерном электронейромиографе «Феникс-241» фирмы «Нейротех» (Россия). Для демиелинизирующего типа поражения было характерно значительное (до 70% нормы) снижение СРВ по моторным и в ряде случаев по сенсорным волокнам периферических нервов, с деформированной и значительно сниженной амплитудой М-ответов, замедлением проведения F-волн или значительное увеличение диапазона времени их появления. При исследовании мышц с помощью игольчатых электродов выявлены признаки денервационно-реиннервационного процесса с появлением характерных ПДЕ «демиелинизирующего» типа с увеличенной амплитудой и длительностью, большим числом фаз при отсутствии спонтанной активности мышечных волокон. Подобные изменения выявлялись в 80% мышц больных с невральная амиотрофией Шарко-Мари 1-го типа, у пациентов с ОВДП Гийена-Барре, при дифтерийной полиневропатии. У пациентов с невральная амиотрофией Шарко-Мари 2-го типа были выявлены характерные ПДЕ «аксонального» типа с увеличенной длительностью и амплитудой, а также денервационная спонтанная активность мышечных волокон в виде ПФ и ПОВ.

Нейромидин применялся нами в виде таблеток по 20 мг в следующих дозировках: 2-5 лет - по 1/4 т. 2 р/сут, 5-12 лет - по 0,5 т. 3 р/сут, старше 12 лет - по 1 т. 3 р/сут. Курс лечения составлял от 1 до 2 месяцев, с последующим повторением курса лечения через 3-4 месяца.

В результате проведенного лечения улучшение состояния было отмечено у 30 больных, в том числе у 12 детей с невралной амиотрофией Шарко-Мари-Тута, 9 детей с ОВДП Гийена-Барре-Штроля, 6 пациентов с токсической полиневропатией и у ребенка с дифтерийной полиневропатией. Положительная динамика проявлялась преимущественно в виде восстановления двигательной активности, уменьшения мышечной слабости в конечностях, снижения выраженности чувствительных расстройств. Дети становились более активными, увеличивалась переносимость физических нагрузок. На ЭМГ положительная динамика проявлялась в виде нарастания скоростей проведения возбуждения по нервам конечностей, увеличения амплитуды М-ответов.

восстановления формы М-ответов, снижения количества полифазных потенциалов, нормализацией амплитуды и длительности ПДЕ. У 1 ребенка с болезнью Рефсума и у 5 детей с невралной амиотрофией Шарко-Мари-Тута отмечено отсутствие дальнейшего прогрессирования заболевания.

За время лечения препаратом нейромидин у больных никаких побочных реакций на введение препарата отмечено не было.

Таким образом, в результате проведенного исследования детей с демиелинизирующими и аксональными полиневропатиями различной этиологии препаратом нейромидин получены данные о его эффективности как препарата, который способствует улучшению нервно-мышечной проводимости, и как следствие, более быстрому восстановлению двигательных функций у больных с приобретенными полиневропатиями и замедлению развития патологического процесса у больных с наследственными формами полиневропатий (невралная амиотрофия Шарко-Мари и болезнь Рефсума).

Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Кириченко А.Г., Шульга А.Н., Хайтов П.А., Сук В.М.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАДИКУЛОПАТИЕЙ И РАДИКУЛОИШЕМИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ПАТОЛОГИЕЙ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА, С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НЕЙРОМИДИН

*Днепропетровская государственная медицинская академия,
Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова*

Неврологические проявления дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника являются одной из актуальных проблем неврологии [2, 4]. По данным ВОЗ, у 50-80% населения земного шара выявляют вертеброгенную патологию, в последние годы наметилась тенденция к увеличению заболеваемости. Пациенты с неврологическими проявлениями вертеброгенных заболеваний составляют почти 50% всех госпитализированных в неврологический стационар, длительность заболевания с ограничением трудоспособности из-за выраженности болевого синдрома составляет в среднем 4 мес.

В связи с этим поиск и внедрение в практику эффективных и безопасных способов лечения таких больных является одной из важных задач как нейрофармакологов, так и представителей практической медицины — неврологов.

В последние годы значительно возрос интерес исследователей к препаратам комплексного действия, влияющих на различные стороны непромедиаторных процессов. Одним из таких препаратов является нейромидин (действующее вещество амиридин) производства АО Олайнский химико-фармацевтический завод («Олайнфарм», Латвия), в основе действия которого лежит сочетание двух молекулярных механизмов — блокады проницаемости мембраны для калия и ингибирования активности холинэстеразы.

Препарат нейромидин, ввиду универсального нейронального механизма действия:

- позволяет целенаправленно регулировать разносторонние медиаторные процессы;
- обладает полисинаптическим действием, т.е. оказывает влияние как на пре- так и постсинаптические звенья передачи импульса;
- способствует усилению проводимости нервного волокна, причем, влияет в терапевтических дозах лишь при ослаблении либо угнетении функции нервной или мышечной систем;
- фармакологические эффекты реализуются путем физиологических, природных механизмов, коррекции нейрональных нарушений [1];

- с влиянием амиридина на проницаемость мембраны для натрия можно связать его седативные и анальгезирующие свойства.

Таким образом, с учетом патогенетических механизмов радикулопатии и радикулоишемии, обусловленных патологией межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника, а также фармакологических возможностей препарата нейромидин показано его назначение при неврологических проявлениях вертеброгенной патологии.

Целью работы явилась оценка терапевтической эффективности препарата нейромидин (действующее вещество амиридин) в комплексном лечении больных с радикулопатией и радикулоишемией, обусловленными патологией межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ результатов лечения 60 больных с неврологическими проявлениями вертеброгенной патологии поясничного отдела позвоночника в отделении вертебрологии и заболеваний периферической нервной системы.

В основную группу включены 30 больных, в комплексе лечения которых применяли препарат нейромидин в суточной дозе 60 мг в течение 3 нед, в контрольную группу — 30 больных, которым произведена комплексная консервативная терапия с включением препарата прозерин 0,05% 1мл внутримышечно.

Учитывая противопоказания к применению препарата нейромидин, больных эпилепсией, с экстрапирамидными нарушениями, гиперкинезами, стенокардией, выраженной брадикардией, бронхиальной астмой, вестибулярными нарушениями, повышенной чувствительностью к препарату, беременных в исследование не включали.

В основной группе радикулопатия диагностирована у 22, радикулоишемия — у 8 больных, в контрольной группе — соответственно у 21 и 9.

Мужчин было 57%, женщин — 43%. Возраст больных от 20 до 50 лет, в среднем, мужчин — (42±3,1) года, женщин — (38,1±7,3) года. В исследование включали больных, у которых по дан-

ным компьютерной (КТ) или магниторезонансной томографии (МРТ) была верифицирована грыжа межпозвонкового диска. В 11% наблюдений выявлена патология на уровне L_{III}—L_V, в 44% — L_{IV}—L_V, в 45% — L_V—S_I позвонков. Наиболее распространенной грыжей оказалась медианная, парамедианная и фораминальная. Распределение больных основной группы в зависимости от типа грыжи представлено в табл. 1.

Распределение больных контрольной группы в зависимости от типа грыжи представлено в табл. 2.

Ведущими признаками компрессионных синдромов у больных с радикулопатией и радикулоишемией являлись болевой синдром, двигательные, чувствительные, вегетативно-сосудистые и трофические нарушения.

Для оценки терапевтической эффективности препарата нейромидин в комплексном лечении больных изучали интенсивность болевого синдрома, состояние двигательной активности, а также тяжесть сенсорных нарушений.

Выраженность радикулярного болевого синдрома изучали с использованием балльной системы оценки следующих признаков [3]:

0 — выраженная боль в покое, требующая применения анальгетиков;

1 балл — боль в покое, не требующая применения анальгетиков;

2 балла — выраженная боль при малейшей физической нагрузке (ходьбе, стоя), необходимо применение анальгетиков;

3 балла — легкая боль при нагрузке, не требующая применения анальгетиков;

4 балла — легкая боль при значительной физической нагрузке;

5 баллов — отсутствие боли.

Состояние двигательной активности (мышечная сила) оценивали по пятибалльной шкале [3]:

Число баллов	Мышечная сила
0	Плегия
1	Визуально или пальпаторно определяемое сокращение мышц
2	Активные движения, которые не могут противостоять гравитационной силе
3	Активные движения, которые могут противостоять гравитационной силе
4	Активные движения в полном объеме, которые могут противостоять умеренному сопротивлению
5	Активные движения в полном объеме, которые могут противостоять сильному сопротивлению

Таблица 1

Тип грыжи и уровень поражения у больных основной группы

Тип грыжи, частота выявления (%)	Уровень поражения	Частота выявления, %
Медианная (26)	L _{III} —L _{IV}	4
	L _{IV} —L _V	10
	L _V —S _I	12
Парамедианная (59)	L _{III} —L _{IV}	3
	L _{IV} —L _V	26
	L _V —S _I	30
Фораминальная (15)	L _{III} —L _{IV}	2
	L _{IV} —L _V	6
	L _V —S _I	7

Таблица 2

Тип грыжи и уровень поражения у больных контрольной группы

Тип грыжи, частота выявления (%)	Уровень поражения	Частота выявления, %
Медианная (27)	L _{III} —L _{IV}	7
	L _{IV} —L _V	9
	L _V —S _I	11
Парамедианная (57)	L _{III} —L _{IV}	5
	L _{IV} —L _V	23
	L _V —S _I	29
Фораминальная (16)	L _{III} —L _{IV}	2
	L _{IV} —L _V	7
	L _V —S _I	7

Состояние чувствительной сферы (изменения поверхностной чувствительности) оценивали по пятибалльной шкале, позволяющей дифференцировать тяжесть сенсорных нарушений [3]:

Число баллов	Выраженность нарушений поверхностной чувствительности
0	Отсутствие чувствительности
1	Грубые нарушения чувствительности
2	Выраженные нарушения чувствительности
3	Незначительная гипестезия
4	Нормальная чувствительность

Электромиографическое исследование включало изучение следующих показателей:

- скорости проведения импульса по сенсорным волокнам (СРВС);
- скорости проведения импульса по двигательным волокнам (СРВМ);
- М-ответ с мышцы, иннервируемой данным нервом;
- Н-рефлекс;
- амплитуда произвольного мышечного сокращения (АП).

Для выявления пораженного сегмента тестировали следующие мышцы:

- уровень $L_{II}-L_{III}$ — подвздошно-поясничная, тонкая, четырехглавая мышца бедра, большая длинная и короткая приводящие мышцы бедра;
- уровень $L_{IV}-L_V$ — подвздошно-поясничная, передняя большеберцовая, четырехглавая мышца бедра, большая, длинная и короткая приводящие мышцы бедра;

- уровень L_V-S_1 — двуглавая мышца бедра, длинный разгибатель пальцев, задняя большеберцовая, икроножная, камбаловидная мышцы.

Используемый в работе комплексный подход (клинический, электромиографический методы исследования) позволил уточнить не только уровень поражения корешков, но и характер нарушений в рефлекторной дуге — ее сенсорной или двигательной части.

Результаты и их обсуждение. Исследование в запланированном режиме закончили все пациенты. Коэффициент «приверженности лечению» составил 100%.

Результаты лечения анализировали с учетом динамики неврологических нарушений и данных электромиографических исследований. При динамической оценке выраженности радикулярного болевого синдрома отмечено достоверное улучшение показателей у больных основной группы по сравнению с таковыми в контрольной (табл. 3).

Такая же направленность выявлена при оценке в динамике показателей, характеризующих двигательную активность и степень выраженности сенсорных нарушений (табл. 4, 5).

Таким образом, по данным проведенных клинических исследований радикулярный болевой синдром, а также нарушения чувствительности, более выраженные при радикулопатии, регрессировали в большей степени у больных основной группы. Такая же тенденция, но менее выраженная, отмечена и при оценке двигательных нарушений, которые были более тяжелыми при радикулоишемии.

Таблица 3

Динамика выраженности радикулярного болевого синдрома у пациентов под влиянием лечения

Группа больных	Нозологическая форма	Выраженность болевого синдрома, баллов ($M \pm m$)	
		до лечения	после лечения
Основная	Радикулопатия	1,0±0,23	4,5±0,01*
	Радикулоишемия	3,0±0,21	5,0±0,1*
Контрольная	Радикулопатия	1,0±0,15	3,0±0,1
	Радикулоишемия	3,2±0,32	4,0±0,2

Примечание. * — различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в контрольной группе ($P < 0,05$)

Таблица 4

Динамика выраженности нарушений чувствительности у пациентов под влиянием лечения

Группа больных	Нозологическая форма	Шкала выраженности нарушений поверхностной чувствительности, баллов ($M \pm m$)	
		до лечения	после лечения
Основная	Радикулопатия	1,0±0,3	3,0±0,35*
	Радикулоишемия	3,0±0,3	3,9±0,1*
Контрольная	Радикулопатия	1,0±0,32	2,0±0,4
	Радикулоишемия	3,0±0,25	3,1±0,1

Примечание. * — различия показателей достоверны по сравнению с таковыми контрольной группе ($P < 0,05$)

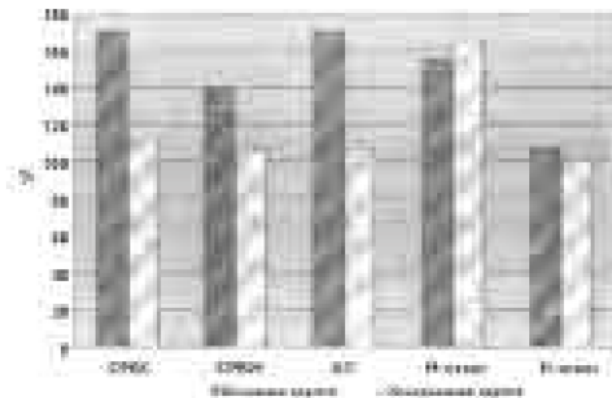
Таблица 5

Динамика выраженности двигательных нарушений у пациентов под влиянием лечения

Группа больных	Нозологическая форма	Шкала выраженности двигательных нарушений, баллон (M±m)	
		до лечения	после лечения
Основная	Радикулопатия	3,0±0,21	4,9±0,01*
	Радикулоишемия	2,0±0,22	4,7±0,1*
Контрольная	Радикулопатия	3,0±0,23	4,0±0,15
	Радикулоишемия	2,0±0,3	4,0±0,11

Примечание. * — различия показателей достоверны по сравнению с таковыми контрольной группы (P<0,05)

После применения нейромидина отмечено более значимое, чем в контроле, увеличение скорости проведения импульса по сенсорным (в 1,6 раза) и моторным (в 1,3 раза) волокнам, амплитуда произвольного сокращения мышц увеличилась в 1,5 раза (см. рисунок).



Динамика показателей электроэнцефалографии до и после лечения (% по отношению к исходному уровню)

Все это свидетельствовало о существенном объективном улучшении функций нервной проводимости по пораженному корешковому и нисходящему нервам при включении в комплекс консервативного лечения препарата нейромидин.

Побочные эффекты (гиперсаливация, брадикардия, головокружение, тошнота, рвота) при применении препарата нейромидин не отмечены.

Выводы.

1. Препарат нейромидин может быть использован в лечении корешковых и корешково-сосудистых нарушений, патологии межпозвонковых дисков.
2. Отмечено достоверное влияние препарата на двигательные и чувствительные нарушения.
3. Препарат нейромидин оказывает анальгезирующий эффект, способствуя уменьшению выраженности радикулярного болевого синдрома.
4. Полученные в ходе исследования данные позволяют рекомендовать препарат нейромидин для эффективного и безопасного лечения пациентов с неврологическими проявлениями (радикулонейропатией и радикулоишемией) вертеброгенной патологии.

1. Бурчинский С.Г. Препарат Нейромидин (амиридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування // Ліки. — 2002. — №5-6. — С.10-11.
2. Клименко П.В., Сера В.В., Ершов А.Б. Применение Мовалиса в лечении неврологических проявлениях дегенеративно-дистрофической патологии позвоночника // Запорож. мед. журн. — 2002. — №5 (15). — С.77-78.
3. Полищук Н.Е., Слынько Е.И., Бринкач И.С. Анализ результатов хирургического лечения больных в зависимости от локализации грыж поясничных межпозвонковых дисков // Укр. нейрохірург. журн. — 2002. — №4 (20). — С.82-89.
4. Радченко В.А. Лечебные блокады с использованием кортикостероидов при дистрофически-деструктивных заболеваниях поясничного отдела позвоночника // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2000. — №3. — С.121-140.

А.А. Козелкин, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нервных болезней,
М.В. Сикорская, ассистент, С.А. Козелкина, магистрант

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НЕЙРОМИДИН У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМИ ИНСУЛЬТАМИ В ОСТРОМ И РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

В структуре смертности в развитых странах инсульт уверенно занимает третье место после ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний. В Украине ежегодно отмечается рост заболеваемости мозговыми инсультами — около 100 случаев на 100 тыс. населения в год. Около 70 % всех мозговых инсультов — ишемические.

Проводимые нами комплексные лечебно-реабилитационные мероприятия в условиях ангионеврологического центра у больных в остром периоде мозгового ишемического инсульта позволили снизить смертность до 16-19%. Основной задачей раннего восстановительного периода является восстановление утраченных двигательных речевых и других функций. Известно, что лишь 10% больных возвращается к труду, остальные становятся инвалидами, а это — большая социально-экономическая проблема. Комплексную реабилитацию необходимо начинать как можно раньше, т. к. ее своевременное начало приводит к снижению количества больных, нуждающихся в постороннем уходе после перенесенного инсульта. Учитывая сложность проведения ранних реабилитационных мероприятий, обусловленную нарушением уровня бодрствования, явлениями сенсорной афазии, сопутствующей соматической (в первую очередь кардиологической) патологией, одним из основных направлений реабилитации является применение медикаментозных средств [1].

Все вышеизложенное определяет интерес к применению препарата нейромидин (фирма OLFA) в остром и раннем восстановительном периодах ишемического мозгового инсульта.

Известно, что в основе спектра фармакологической активности нейромидина лежит комбинация двух молекулярных эффектов — блокада калиевой проницаемости мембраны и ингибирование холинэстеразы. Препарат улучшает передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе, увеличивает сократительную активность мышц, оказывая прямое воздействие на миофибриллы (чем не обладают классические антихолинэстеразные препараты), что обусловило в дальнейшем их совместное применение [2, 3]. Известно, что нейромидин — единственный препарат, обладающий способностью влиять на все звенья передачи возбуждения в холинэргических нейронах. Он увеличивает длительность потенциалов действия пресинаптиче-

ского нервного волокна, способствует увеличению выброса медиатора в синаптическую щель, уменьшает метаболизм ацетилхолина вследствие ингибирования холинэстеразы, повышает функциональную активность постсинаптического нервного образования как путем усиления медиаторных воздействий, так и в результате прямого мембранного эффекта [4,5].

Целью нашего исследования было выявление особенностей течения острого и раннего восстановительного периодов у больных с мозговыми ишемическими инсультами при проведении комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий с применением препарата нейромидин.

В задачи исследования входило:

- изучить динамику речевых и двигательных расстройств у больных в остром периоде мозгового полушарного ишемического инсульта;
- изучить динамику бульбарного синдрома у больных со стволовым ишемическим инсультом в остром периоде заболевания;
- провести сравнительный анализ эффективности применения нейромидина у больных с полушарными ишемическими мозговыми инсультами и стволовыми;
- разработать схему применения нейромидина в остром и раннем восстановительном периодах мозгового ишемического инсульта.

Под нашим наблюдением находилось 276 больных с мозговым ишемическим инсультом: 107 женщин и 169 мужчин, возраст больных — от 43 до 67 лет. У 118 больных ишемический мозговой инсульт был в полушариях мозга, в системе каротид, а у 158 — в стволе, в вертебро-базиллярном бассейне.

Распределение больных по этиологическим факторам было следующим:

1. Атеросклеротические и атеротромботические стенозы крупных экстракраниальных артерий шеи и крупных артерий на основании мозга с развитием критической гипоперфузии дистальнее стеноза — у 91 больного (33%).
2. Системные кардиогенные эмболии, развивавшиеся у больных с искусственным клапаном сердца, мерцательной аритмией, сердечными тромбами, дилатационной кардиомиопатией, перенесенным инфарктом миокарда, внутрисердечными шунтами — у 66 человек (24 %).

Повреждения экстракраниальных артерий, васкулиты, тромбоз в результате коагулопатии – у 53 больных (19%).

Артерио-артериальные эмболии из атеротромботических наслоений, приводящие к окклюзии интракраниальных сосудов – у 47 больных (17%).

Липогиалиноз мелких сосудов, приводящий к развитию микроангиопатий и формированию лакунарных очагов – у 19 больных (7%).

К реализующим факторам относились повышенная физическая нагрузка, психотравмирующие ситуации гипертонические кризы, злоупотребление алкоголем, курение.

Для подтверждения диагноза мозгового ишемического инсульта нами использовалось комплексное исследование больных, включающее: компьютерную томографию головного мозга, ультразвук, доплерографию экстра- и интракраниальных артерий, люмбальную пункцию (при необходимости); электрокардиография, компьютерная ЭЭГ, лабораторные анализы (анализ крови, оценка параметров свертывающей системы крови, анализ электролитов, биохимические анализы печеночно-почечного гомеостаза).

Клинические проявления у больных обследуемой группы зависели от поражения сосудистого бассейна. Наиболее распространенными были синдромы, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Основные синдромы у обследованных больных

Синдром	Количество больных	%
Гемипарез и гемиплегия на противоположной стороне	113	40,9
Афазии	25	9,0
Апраксия	27	9,8
Нарушение когнитивных функций	46	16,7
Бульбарный синдром	158	57,2

При лечении больных в остром и раннем восстановительном периодах нами использовались общепринятые схемы базисной терапии ишемического инсульта, включающие стабилизацию жизненно важных функций, реканализацию артериальной окклюзии, профилактику и уменьшение вторичного повреждения нейронов, профилактику повторного инсульта.

Из средств дифференцированной терапии применялись:

1. Антиагреганты и антикоагулянты:

а) гепарин в малых дозах по 5 тыс. ЕД 4 раза в сутки с постепенным снижением дозы;

б) ацетилсалициловая кислота 60-300 мг в сутки.

2. Нейропротекторы (нимодипин, эмоксипин, мексидол).

3. Гемодилюция (по показаниям).

4. Симптоматическая терапия: борьба с отеком мозга, средства улучшающие микроциркуляцию.

Уже на первой неделе мозгового ишемического инсульта у больных с нормальным уровнем сознания начинали раннюю нейрореабилитацию, включающую кроме вышеперечисленных средств, средства нетрадиционной медицины – трудотерапию, ИРТ, кроме того, с больными начинал работать психотерапевт, включались антидепрессанты (ципрамил) и логопедическая коррекция.

Учитывая наличие у обследуемых больных выраженного неврологического дефицита, особую роль в схеме нейрореабилитационной терапии мы отводили средствам, влияющим на восстановление двигательного дефицита, афазий и на другие инвалидизирующие синдромы.

В комплекс терапевтических средств был включен нейромидин в дозе 20 мг 3 раза в сутки.

Все больные были разделены на 3 группы: в 1-ю вошли пациенты, которым нейромидин был включен в комплексную терапию с 4-5 дня от начала инсульта – 90 чел.; во 2-ю – пациенты, которым нейромидин давали с 7-10 дня инсульта – 90 чел.; в 3-ю – принимавшие нейромидин после 2-й недели от начала заболевания – 96 чел.

Результаты представлены в таблицах 2 и 3.

Анализируя представленные в таблицах данные, можно с уверенностью сказать, что назначение нейромидина в первую и вторую неделю ишемического инсульта дает более выраженный эффект по сравнению с группой, где нейромидин назначался позднее двух недель от начала заболевания.

По нашему мнению, обоснованным является совместное применение нейромидина с препаратами антихолинэстеразного действия, например, в комбинации с прозеринумом (по 0,5 мл в/м 2 раза в сутки). При этом оценивали эффективность в зависимости от сроков начала приема препаратов на 7-14-21 день.

Таблица 2

Эффективность применения нейромидина у больных с ишемическим полушарным инсультом

Эффективность	1-я группа (40 чел.)			2-я группа (90 чел.)			3-я группа (96 чел.)		
	Без эффекта	Улучшение	Значительное улучшение	Без эффекта	Улучшение	Значительное улучшение	Без эффекта	Улучшение	Значительное улучшение
Синдромы	1-я группа (40 чел.)			2-я группа (90 чел.)			3-я группа (96 чел.)		
Гемипарез	7 17,5%	18 40%	17 42,5%	3 7,5%	21 52,5%	18 40%	12 31,8%	36 42,1%	10 26,3%
Афазия	1-я группа (5 чел.)			2-я группа (3 чел.)			3-я группа (17 чел.)		
Афазия	2 40%	1 20%	2 40%	-	1 33,3%	2 66,7%	4 23,5%	12 70,6%	1 5,9%

Эффективность применения нейромидина у больных с ишемическим стволовым инсультом

Синдромы	1-я группа (50 чел.)			2-я группа (50 чел.)			3-я группа (50 чел.)		
	Без эффекта	Улучшение	Значительное улучшение	Без эффекта	Улучшение	Значительное улучшение	Без эффекта	Улучшение	Значительное улучшение
Бульбарный синдром	10 20%	28 52%	14 28%	8 16%	31 62%	11 22%	34 68%	27 54%	7 14%

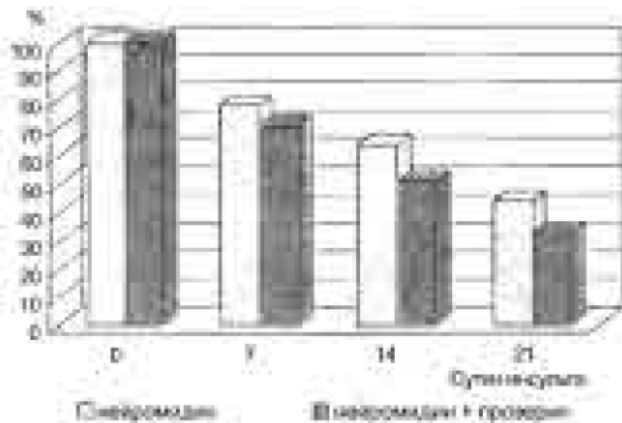


Рис. 1. Регресс двигательных нарушений в процессе лечения

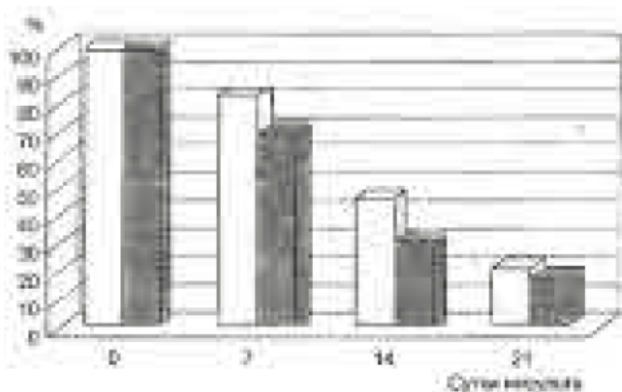


Рис. 1. Регресс двигательных нарушений в процессе лечения

Наиболее показательными были изменения степени выраженности парезов (эффективным считалось уменьшение выраженности пареза на 2-3 балла) и регресс бульбарных нарушений (дизартрия, дис-

фония, дисфагия, отсутствие глоточного рефлекса), отображенные на диаграммах (рис. 1,2).

Обращает на себя внимание, что регресс и двигательных нарушений и бульбарных проявлений при приеме нейромидина и при его сочетании с прозеринном имеет однонаправленный характер, однако сочетанное применение нейромидина с прозеринном более эффективно.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы.

Применение нейромидина в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта повышает эффективность проводимых комплексных лечебно-реабилитационных мероприятий.

Нейромидин положительно влияет на восстановление двигательных нарушений и бульбарного синдрома у больных с мозговым ишемическим инсультом, что обусловлено улучшением передачи возбуждения в холинергических нейронах, блокадой калиевой проницаемости и ингибированием холинэстеразы.

Нейромидин более эффективен при лечении больных с вертебробазилярными диссемиями по сравнению с каротидными.

Целесообразно применение нейромидина с первых дней мозгового ишемического инсульта, что существенно влияет на степень и темпы восстановления неврологических расстройств.

Отмечена более выраженная эффективность нейромидина в суточной дозе 60-80 мг (1 таб. 3-4 раза) в сочетании с прозеринном у больных с мозговыми ишемическими инсультами.

Наиболее эффективная схема применения нейромидина — по 20 мг 3 — 4 раза в сутки с прозеринном в дозе 0,5 мл 2 раза в сутки на протяжении 3-4 недель.

1. Бурчинський С.Г. Препарат нейромідин (аміридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування // Ліки, № 5-6. — 2002. — С. 37-42.
2. Лаврецкая Э.Ф. Нейромидин (амиридин) — новый тип лекарственных препаратов — стимуляторов нервной и мышечной систем. — К., 2002. — 39 с.
3. Парпалей И.А. с соавт. Применение нейромидина в комплексной терапии заболеваний периферической нервной системы // Украинский вестник психоневрологии — Т. 11, вып. 1 (34). — 2003. — С. 59-63.
4. Применение амиридина в лечении больных с черепно-мозговой травмой: Метод, рекомендации / Под ред. проф. Т. А. Дороховой и соавт. — М., 2000. — 18 с.
5. Робакидзе Т. Н. Нейробиологические основы поиска средств с базовой структурой конденсированного 4-аминопиридина для лечения нарушений памяти: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — Моск. обл., Старая Купавка, 1995. — 35 с.

В.В. Захаров

НАРУШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

*Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова,
клиника нервных болезней им. А. Я. Кожевникова, Москва*

XX век характеризовался существенными демографическими изменениями возрастной структуры населения. В настоящее время около 15% населения составляют лица пожилого и старческого возраста. Ожидается, что в ближайшем будущем их численность еще более возрастет. В экономически развитых странах «постарение населения» связано с увеличением продолжительности жизни. В России согласно последней переписи населения отмечается уменьшение средней продолжительности жизни. Тем не менее число лиц пожилого и старческого возраста увеличивается. Такая парадоксальная ситуация связана с высокой смертностью лиц молодого и среднего возраста. Демографическая ситуация в нашей стране представляет особенно серьезную социальную угрозу, т.к. соотношение лиц трудоспособного и нетрудоспособного возраста меняется в пользу последних.

Для клиницистов указанные демографические тенденции ставят на одно из первых мест гериатрическую проблематику. Уже сегодня среди обращающихся за медицинской помощью не менее половины составляют пожилые лица. Поэтому одной из наиболее важных задач современной клинической медицины является профилактика и терапия заболеваний, распространенных в пожилом возрасте.

Весьма актуальной нейрогериатрической проблемой являются нарушения памяти и других когнитивных функций в пожилом возрасте. По эпидемиологическим данным, не менее 50% лиц старше 65 лет жалуются на повышенную забывчивость. В основе указанных жалоб могут лежать как естественные возрастные изменения, так и различные дегенеративные и сосудистые заболевания головного мозга, риск которых значительно повышается с возрастом. Более 100 различных неврологических заболеваний сопровождаются нарушением когнитивных функций, которые в ряде случаев прогрессируют до степени деменции — слабоумия (диаграмма 1). По данным популяционных исследований, в настоящее время в мире проживают 15—20 млн. пациентов с деменцией. Наличие этого наиболее тяжелого вида когнитивных расстройств влечет за собой увеличение смертности, существенно ухудшает качество жизни пациентов и их родственников, ложится тяжелым социально-экономическим и эмоциональным бременем на общество в целом.

В последние годы в лечении деменции достигнуты определенные успехи. Применение современной

патогенетической терапии способно уменьшить выраженность когнитивных, поведенческих и нейропсихических нарушений, увеличить самостоятельность пациентов и соответственно уменьшить бремя, которое ложится на родственников и других ухаживающих лиц. Тем не менее, проблема деменции еще далека от окончательного решения. В подавляющем большинстве случаев мы не можем вылечить деменцию или стабилизировать состояние на длительное время. Поэтому чрезвычайно важным является изучение факторов риска возникновения когнитивных расстройств с целью эффективного проведения профилактических мероприятий.

Когнитивные функции: определение и морфофункциональные основы. Под когнитивными (познавательными) функциями принято понимать наиболее сложноорганизованные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К ним относятся:

- внимание — способность поддерживать оптимальный для умственной деятельности уровень активации коры головного мозга, умение выделять нужную информацию из общего афферентного потока и концентрироваться на наиболее актуальных целях и текущих задачах;
- память — способность запечатлевать, сохранять и в нужный момент воспроизводить необходимую информацию;
- гнозис — способность воспринимать и распознавать информацию различной модальности;
- праксис — способность планировать и осуществлять последовательность движений, необходимых для осуществления поставленной цели;

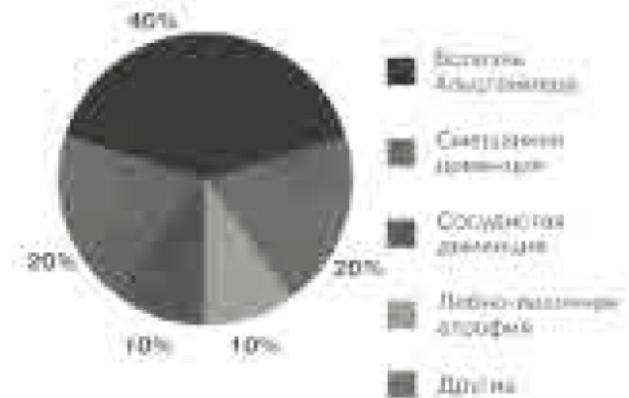


Диаграмма 1. Основные причины деменции

- речь — способность понимать и выражать мысли с помощью слов;
- мышление — способность анализировать информацию, выявлять сходства и различия между ее составными частями, умение выносить суждения и умозаключения.

Когнитивные функции формируются в результате интегрированной деятельности разных отделов головного мозга. При этом площадь ассоциативных зон коры головного мозга многократно превышает площадь первичных двигательных и сенсорных зон. Согласно концепции Лурия А. Р. каждый отдел головного мозга вносит свой специфический вклад в формирование когнитивных функций. Гиппокамп, мамиллярные тела, медиальные ядра таламуса и связанные с ними структуры (круг Пейпеца) отвечают за поддержание надлежащего уровня внимания и запоминание новой информации. Задние отделы коры (теменные, височные и затылочные доли) обеспечивают восприятие, обработку, распознавание и сохранение информации. Роль лобных долей головного мозга заключается в выборе цели деятельности, разработке программы для достижения поставленной цели и контроле за выполнением программы (так называемые «управляющие» функции).

Эпидемиология когнитивных нарушений. В соответствии с классификацией, предложенной академиком Яхно Н. Н., когнитивные функции в зависимости от тяжести разделяют на легкие, умеренные и тяжелые (табл. 1).

Самым частым видом тяжелых когнитивных нарушений является деменция. Деменция представляет собой полифункциональные когнитивные расстройства, обязательным компонентом которых являются нарушения памяти, которые приводят к профессиональной, социальной и бытовой дезадаптации. Деменция особенно широко распространена среди пожилых людей. Риск развития деменции многократно увеличивается с возрастом. Так, в общей популяции лиц старше 65 лет частота встречаемости деменции составляет 3,0—7,7%, в то время как среди лиц 85 лет и старше этот показатель составляет 20—45%. По данным Всероссийского исследования «ПРОМЕТЕЙ» (координатор проекта Яхно Н. Н., 2005), распространенность деменции среди неврологических пациентов пожилого возраста может достигать 25%.

Умеренные когнитивные нарушения (УКН) представляют собой моно— или полифункциональные когнитивные расстройства, которые явно выходят за рамки возрастной нормы, но не ограничивают самостоятельность и независимость, т.е. не вызывают дезадаптацию. Распространенность УКН среди пожилых лиц, по данным популяционных исследований, достигает 12—17%. Среди неврологических пациентов синдром УКН встречается в 44% случаев («ПРОМЕТЕЙ», 2005).

При легких когнитивных нарушениях показатели психометрических шкал могут оставаться в пределах среднестатистической возрастной нормы или отклоняться от нее незначительно. Тем не менее больные осознают снижение когнитивных способностей по сравнению с преморбидным уровнем и выражают свое беспокойство по этому поводу. Риск прогрессирования легких когнитивных расстройств и их трансформации в умеренные и тяжелые у таких пациентов выше среднестатистического. Популяционные исследования распространенности легких когнитивных нарушений до настоящего времени не проводились. Однако можно предположить, что их распространенность не уступает распространенности УКН.

Факторы риска и основные причины когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Наиболее мощным фактором риска когнитивных расстройств является пожилой и старческий возраст. Выше уже говорилось, что распространенность деменции многократно увеличивается в старших возрастных группах. Начиная с 60 лет каждое следующее пятилетие жизни характеризуется увеличением заболеваемости деменцией в 2—3 раза. Это объясняется прежде всего, очень высокой распространенностью болезни Альцгеймера (БА) в старших возрастных группах.

БА представляет собой хроническое нейродегенеративное заболевание, связанное с отложением в коре головного мозга патологического белка (β-амилоида). Данный белок оказывает сложное нейротоксическое действие, конечным результатом которого является гибель нейронов головного мозга. Наиболее выраженные дегенеративные изменения при БА выявляются в медиобазальных отделах лобных долей, гиппокампе, ассоциативных зонах височных и теменных долей головного мозга. Со-

Таблица 1

Классификация когнитивных нарушений по тяжести (Яхно Н.Н., 2005)

Легкие когнитивные нарушения	Умеренные когнитивные нарушения	Тяжелые когнитивные нарушения
Снижение когнитивных способностей по сравнению с более высоким преморбидным уровнем индивидуума, формально остается в пределах среднестатистической возрастной нормы, отклоняется от нее незначительно. Обычно отражается в жалобах больного, но не обращает на себя внимания окружающих. Не вызывает затруднений в жизни	Снижение когнитивных способностей, явно выходящее за пределы возрастной нормы. Отражается в жалобах индивидуума и обращает на себя внимание окружающих. Не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, хотя может препятствовать наиболее сложным видам интеллектуальной активности	Снижение когнитивных способностей, которое приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни, частичной или полной утрате независимости и самостоятельности

гласно современным представлениям БА отвечает за 50—70% выраженных когнитивных расстройств в пожилом возрасте. Заподозрить это заболевание необходимо в тех случаях, когда у пожилого человека исподволь, без видимой причины, появляется и постепенно усиливается забывчивость на текущие события. На более поздних этапах заболевания к мнестическим расстройствам присоединяются другие когнитивные нарушения, и формируется клинически очерченная картина деменции. При этом очаговая неврологическая симптоматика (парезы, нарушения чувствительности, расстройства походки) отсутствуют.

Другим фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции в пожилом возрасте является неблагоприятный наследственный анамнез. Как известно, БА является генетически детерминированным заболеванием. Особенно велик риск развития деменции, если в семье есть родственники, заболевшие БА в возрасте до 60 лет. БА со столь ранним началом характеризуется аутосомно-доминантным типом передачи и почти 100% пенетрантностью патологических генов. БА с началом после 60 лет обычно является спорадической. Тем не менее, риск заболеть у ближайших родственников таких пациентов выше среднестатистического (40 и 15% соответственно). Роль генетических факторов в патогенезе сосудистой деменции мало изучена. Тем не менее, хорошо известно, что сами по себе сердечнососудистые заболевания (артериальная гипертензия, атеросклероз и др.) могут передаваться по наследству.

Важнейшим фактором риска когнитивных нарушений являются заболевания сердечно-сосудистой системы, в особенности артериальная гипертензия. В силу анатомических особенностей кровоснабжения головного мозга неконтролируемая артериальная гипертензия поражает в первую очередь подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества головного мозга. Данные образования, которые относятся к так называемым «излюбленным» местам локализации лакунарных инфарктов, являются стратегическими для когнитивной деятельности. Один из первых симптомов сосудистого поражения подкорковых структур головного мозга снижение скорости реакции и концентрации внимания, что клинически проявляется замедленностью психических процессов, интеллектуальной ригидностью и повышенной утомляемостью. При этом в отличие от первичного дегенеративного поражения головного мозга память на текущие события и события жизни может оставаться относительно интактной.

Сосудистая мозговая недостаточность может сама по себе приводить к когнитивным расстройствам («сосудистая деменция») или усиливать нарушения, связанные с первичным дегенеративным процессом («смешанная, сосудисто-дегенеративная деменция»). Как было показано в исследовании контингента католических монахинь («Nun Study»)

в 90-х годах XX века, наличие хотя бы одного гипертензивного лакунарного инфаркта в области базальных ганглиев увеличивает вдвое риск клинической манифестации дегенеративного процесса. В целом частота смешанной сосудисто-дегенеративной деменции составляет не менее 15—20% от общего числа пациентов с деменцией. Столь частое сосуществование двух нозологических форм деменций нельзя объяснить случайным сочетанием заболеваний. В настоящее время предполагается, что сердечно-сосудистые заболевания выступают в качестве фактора риска не только хронической ишемии мозга, но и дегенеративного процесса. При этом помимо артериальной гипертензии факторами риска когнитивных нарушений являются атеросклероз магистральных артерий головы, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет и др. Кардинальным клиническим отличием сосудистой и смешанной деменций от дегенеративной может служить очаговая неврологическая симптоматика — в первую очередь, нарушения походки.

Черепно-мозговая травма в анамнезе, в т.ч. легкая (например, сотрясение мозга), также увеличивает риск развития когнитивных расстройств. Патогенетические механизмы, но которым в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы развиваются когнитивные расстройства, изучены не до конца. С помощью морфологических методов исследования в таких случаях определяются маркеры нейродегенеративного процесса в виде сенильных бляшек и нейрофибриллярных сплетений. Другими словами, черепно-мозговая травма является одним из факторов риска развития БА в отдаленном периоде.

Согласно статистическим данным, существует также связь между эпизодами депрессии в молодом и среднем возрасте и развитием когнитивных нарушений в старости. Как и в отношении черепно-мозговой травмы, причинно-следственные связи депрессии и когнитивных расстройств не вполне понятны. Вероятно, в части случаев эмоциональные нарушения являются первым симптомом текущего заболевания мозга. Кроме того, известно, что депрессия сопровождается определенными изменениями метаболизма нейромедиаторов и некоторых гормонов, что может ускорять развитие нейродегенеративного процесса.

Среди факторов риска когнитивных нарушений называются также низкий уровень образования, род занятий, связанный с физическим (а не умственным) трудом, женский пол.

Профилактика когнитивных нарушений. Широкая распространенность, высокая социальная значимость и ограниченные возможности терапии делают чрезвычайно актуальной проблему профилактики когнитивных нарушений. Исходя из общих медико-биологических представлений профилактические мероприятия должны быть направлены на коррекцию известных факторов риска когнитивных нарушений. Однако на практике эффективность профилактических мероприятий бывает трудно

оценить. Для этого необходимы многолетние наблюдения за параллельными группами пациентов, в которых проводятся или не проводятся те или иные мероприятия. Не говоря об этических и экономических ограничениях при проведении подобных исследований, их результаты не всегда просто интерпретировать, т.к. достаточно сложно учесть все возможные значимые для конечного результата события, происшедшие за несколько лет.

Исходя из патогенетической роли артериальной гипертензии и других сосудистых факторов риска своевременное и адекватное лечение сердечно-сосудистых заболеваний может считаться профилактикой когнитивных нарушений. В конце XX века было проведено 6 крупномасштабных рандомизированных международных исследований различных антигипертензивных средств (табл. 2). Профилактический эффект в отношении прогрессирования когнитивных расстройств и возникновения деменций был показан у кальциевого блокатора нитрендипина, блокатора АТ₁-ангиотензиновых рецепторов эпросартана и при использовании комбинированного препарата нолипрела (периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг). Другие антигипертензивные препараты не оказывали значимого эффекта на заболеваемость деменцией или теми прогрессирования когнитивных нарушений.

В то же время длительное применение гиполлипидемических препаратов из группы статинов, таких как правастатин и симвастатин, не сопровождалось снижением заболеваемости деменцией или замедлением темпа прогрессирования когнитивных расстройств (исследования PROSPER и Heart Protection Study).

Из данных прошлых лет было известно, что женщины, получающие в постменопаузе заместительную терапию женскими половыми гормонами, реже заболевают деменцией. Предполагалось, что эстрогены и гестагены обладают ангио- и нейропротек-

тивными свойствами. Эти наблюдения побудили к проведению двух проспективных исследований, в которых принимали участие около 8000 пожилых женщин. Пациентки принимали эстрогены и гестагены в течение 4—5 лет. Оба цитируемых исследования были прекращены из-за большого числа нежелательных явлений. При этом заболеваемость деменцией в группе активной терапии оказалась достоверно выше, чем в группе плацебо. Причины столь выраженного расхождения ретроспективных и проспективных наблюдений остаются неизвестными. По другим наблюдениям, риск деменции ниже у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов и соединительной ткани, которые длительное время принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Это согласуется с данными о существенной патогенетической роли воспаления в повреждении нейронов при нейродегенеративном процессе. Однако два международных рандомизированных исследования НПВП, проведенных к настоящему времени, не дали положительных результатов. Одно из них было прекращено из-за нежелательных явлений, другое было завершено, но профилактический эффект лечения не был доказан. Следует отметить, что длительность наблюдения была относительно небольшой (1 год). Возможно, профилактический эффект НПВП проявляется при более продолжительном их использовании. В настоящее время можно рекомендовать небольшие дозы аспирина пациентам без язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки. Как известно, малые дозы аспирина уменьшают риск ишемических событий. Профилактический эффект такой терапии в отношении деменции не изучался, но весьма ожидаем исходя из теоретических представлений.

Одним из основных механизмов повреждения нейронов является оксидантный стресс. Усиление процессов перекисного окисления липидов про-

Таблица 2

Антигипертензивные препараты в профилактике деменции

Название исследования	Препараты	Количество больных	Длительность терапии	Эффект
SHEP	Хлорталидон (диуретик)	4736	5 лет	Нет
MRC treatment trial of hypertension	Атенолол + гидрохлоротиазид	4396	4,5 года	Нет
Syst-EUR	Нитрендипин (кальциевый блокатор)	2418	2 года	Снижение заболеваемости деменцией
SCOPE	Кандесартана цилексетил (блокатор АТ ₁ -ангиотензиновых рецепторов)	4937	3,7 года	Нет
PROGRESS	Периндоприл (ингибитор АПФ) + индапамид (диуретик)	6105	3,9 лет	Снижение темпа прогрессирования когнитивных нарушений
MOSES	Эпросартан (блокатор АТ ₁ -ангиотензиновых рецепторов)	1405	2,5 года	Снижение заболеваемости деменцией

исходит как при нейродегенеративном процессе, так и при сосудистой мозговой недостаточности. Природными антиоксидантами являются витамины С и Е, которые содержатся в продуктах питания. Поэтому предполагается, что диета с высоким содержанием данных витаминов уменьшает риск возникновения деменции. С этой целью рекомендуется использовать в рационе больше овощей, растительного масла и морепродуктов (так называемая средиземноморская диета). В то же время, эффективность существующих лекарственных витаминных препаратов не была подтверждена в ходе Heart Protection Study.

Помимо витаминов, антиоксидантными свойствами обладают также активные вещества экстракта гинкго билобы (танакан) и препараты селена. В ходе исследования EPIDOS было показано, что длительный прием танакана способствует уменьшению заболеваемости деменцией. Так как цитируемое исследование носило ретроспективный и открытый характер, в настоящее время проводятся два широких проспективных плацебоконтролируемых клинических испытания нейропротективного эффекта данного препарата. Профилактический эффект препаратов селена также находится на стадии изучения.

В прошлом были указания на то, что курение сигарет, возможно, снижает риск развития БА. Однако в последующем было показано, что «нейропротективный» эффект курения обусловлен меньшей продолжительностью жизни курильщиков. В то же время курение, как сильный и независимый фактор риска инсульта, безусловно, повышает риск возникновения сосудистой деменции.

Учитывая данные о меньшей заболеваемости деменцией лиц с высоким уровнем образования и интеллектуального труда, можно широко рекомендовать лицам молодого и среднего возраста интеллектуальные нагрузки и тренировку памяти. В то же время, у пожилых лиц с начинающейся деменцией тренировка памяти, по-видимому, уже неэффективна.

Лечение когнитивных нарушений и деменции. В настоящее время существуют возможности эффективной помощи пациентам на всех этапах когнитивных нарушений. Клинически очевидные когнитивные расстройства должны повлечь за собой всестороннюю оценку соматического, неврологи-

ческого и нервно-психического статуса пациента. Ведение таких пациентов должно включать лечение имеющейся сопутствующей патологии, коррекцию эмоционального статуса, проведение патогенетической терапии.

Известно, что у 4 из каждых 5 пожилых людей имеются различные хронические заболевания. Многие из них могут сами по себе вызывать когнитивные расстройства или усугублять нарушения, связанные с первичным поражением головного мозга. Диагностика и лечение таких заболеваний является важной составной частью комплексного ведения пациентов с деменцией. Особое внимание следует обращать на наличие таких нарушений, как гипотиреоз, печеночная недостаточность, дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты, злоупотребление алкоголем, длительный прием психотропных препаратов. Важно отметить, что при своевременном диагнозе и лечении когнитивные расстройства дисметаболической природы являются полностью обратимыми.

Депрессия является весьма распространенным эмоциональным расстройством в пожилом возрасте. Депрессия у пожилого человека может быть как ситуационно обусловленной, так и иметь органическую природу. Депрессия может усугублять имеющиеся когнитивные нарушения или сама по себе быть их причиной. Поэтому коррекция эмоциональных расстройств оказывает благоприятное влияние на когнитивные способности. Однако в терапии депрессии у пожилых лиц следует избегать препаратов с выраженным холинолитическим действием, например трициклических антидепрессантов, поскольку данные препараты могут усугублять когнитивные расстройства. Напротив, современные антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, флувоксамин и др.) оказывают положительный эффект в отношении когнитивных функций.

В качестве основной патогенетической терапии деменции, связанной с БА и/или сосудистым поражением головного мозга в настоящее время используются ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антиглутаматные препараты.

Применение ацетилхолинэргических препаратов (АХЭП) базируется на роли ацетилхолинэргической недостаточности в возникновении когни-

Таблица 3

Схема назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении деменции

Препарат	Начальная доза	На сколько увеличивать	Периодичность увеличения	Максимальная доза
Экселон	3,0 мг/сут в два приема	3,0 мг/сут	4 недели	12,0 мг/сут в два приема
Реминил	8 мг/сут в два приема	8 мг/сут	4 недели	24 мг/сут в два приема
Нейромидин	20 мг/сут (по 10 мг 2 раза в день)	20 мг/сут	2— 4 недели	80 мг/сут в два приема

тивных расстройств. В настоящее время в нашей стране для лечения деменции используются три препарата из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы (табл. 3). На фоне применения данных препаратов уменьшается выраженность когнитивных и других нервно-психических нарушений, увеличивается самостоятельность пациентов, что в свою очередь ведет к снижению нагрузки на ближайших родственников и других лиц, участвующих в уходе за больными.

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы обладают широким интервалом терапевтических доз. Мнение различных исследователей по поводу «оптимальной дозы» расходятся. Некоторые из них считают, что терапию следует вести на максимально переносимых дозах, т.к. требуется максимально восполнить холинергический дефицит мозга; другие — что дозировки в нейрогериатрической практике должны стремиться к минимальным дозам, на которых сохраняется эффект.

Несмотря на разные установки по дозированию АХЭП, назначение этих препаратов в нейрогериатрии базируется на ряде общих принципов.

1. Лечение начинается с небольшой дозы, которую постепенно (табл. 3) увеличивают, контролируя переносимость препарата (отслеживая жалобы пациента, указывающие на возможные побочные эффекты).
2. Терапия должна быть непрерывной и пожизненной, т.к. несмотря на терапевтический эффект (улучшение когнитивных функций), появляющийся на 2—6 неделе лечения, только через год непрерывного приема препарата статистически достоверно снижается темп прогрессивности болезни, а при отмене АХЭП состояние когнитивных функций больного может снова ухудшиться и вернуться к уровню, который наблюдался до начала терапии.

Другим направлением нейротрансмиттерной терапии является применение антиглутаматных препаратов. Единственным препаратом данной фармакологической группы является акатинол мемантин. Данный препарат уменьшает активность

глутаматергической системы, что оказывает как нейро-протективный, так и симптоматический ноотропный эффект. Как и ингибиторы ацетилхолинэстеразы, акатинол мемантин благоприятно влияет на когнитивные функции, поведение пациентов и повышает степень их адаптации к повседневной жизни. Обоснованным является сочетанное применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и акатинола мемантина, поскольку данные препараты воздействуют на разные звенья патогенеза заболеваний с картиной деменции.

По некоторым данным, применение церебролизина в дозах 10—30 мл на 200 мл физиологического раствора (10—20 вливаний на курс) оказывает положительный эффект в отношении когнитивных функций у пациентов с БА и сосудистой деменцией. Положительное воздействие на когнитивные функции отмечается также у сосудистого и нейрометаболического препарата танакан. В ряде исследований показано, что данный препарат может быть эффективен как на стадии легкой деменции, так и при когнитивных нарушениях, не достигающих выраженности деменции. На стадии додементных когнитивных нарушений весьма перспективен дофаминергический и норадренергический препарат проноран. Широко используются также многие другие препараты, преимущественно сосудистого и метаболического действия, однако далеко не все из них имеют убедительную доказательную базу.

Таким образом, можно определенно говорить, что сегодня в распоряжении врача имеются достаточно эффективные средства, которые позволяют в большинстве случаев значительно повысить качество жизни больных с деменцией и облегчить жизнь их родственников и продлить продолжительность активной жизни пациентов. Задачей будущего является разработка и внедрение в практику способов патогенетического лечения дегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга, которые могли бы остановить прогрессирование нарушений памяти и других когнитивных функций в пожилом возрасте.

А. А. Козелкин, С.А. Козелкина

ДИНАМИКА ДВИГАТЕЛЬНЫХ И РЕЧЕВЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ВНУТРИМОЗГОВЫХ ГЕМОМРАГИЙ ПОДКОРКОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

*Запорожский государственный медицинский университет***Ключевые слова:** внутримозговые гемомрагии подкорковой локализации, комплексная терапия

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой. Ежегодно в мире регистрируется около 6,5 млн. случаев инсульта, что охватывает 0,2% населения земного шара. За это же время, по данным ВОЗ, от инсульта умирает 4,6 млн. человек, что составляет 9-12% всей смертности в Украине. В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости инсультом. В Украине, по данным официальной статистики МЗ, ежегодно регистрируется около 110000-125000 мозговых инсультов (224-320 случаев на 100 тыс. населения) [4,5].

Согласно мировой статистике, происходит постепенное «омоложение» больных с мозговым инсультом и его возникновение в период профессиональной творческой деятельности человека. В настоящее время до 30% случаев заболеваний приходится на лиц моложе 65 лет, что ещё более увеличивает значимость социального аспекта изучаемой проблемы [6,7].

Постинсультная инвалидизация составляет 25-30% больных, перенесших инсульт, к трудовой деятельности возвращаются не более 10-15%, притом, что одна треть заболевающих инсультом — люди трудоспособного возраста [1].

Наиболее частыми последствиями инсульта являются центральные параличи и парезы, развивающиеся у 50-80% пациентов, нарушения речи — у 30%, нарушения чувствительности — у 25% больных.

Невзирая на значительное преобладание мозгового ишемического инсульта над геморагическим (соотношение в Украине составляет 4:1, в некоторых регионах даже 5:1, в г. Запорожье — 3:1, а в Запорожском ангионеврологическом центре — 2:1) [8], актуальность геморагических инсультов обусловлена более тяжелым их течением, осложнениями и высокой смертностью. Особого внимания среди мозговых инсультов заслуживает диагностика внутримозговых кровоизлияний подкорковой локализации, так как зачастую они протекают по типу ишемического.

Многие авторы, рассматривая зависимость неврологического дефицита от размеров и локализации

внутримозговых геморагии, высказывают разные мнения, поэтому изучение этих вопросов остается до настоящего времени актуальным [1,13,14].

Механизм развития подкорковой афазии при глубинных поражениях левого доминантного (для правшей) полушария и анатомически сохранной коре головного мозга, связанного с «disconnection syndrome» (синдром разобщения, перерыва связей) или диашиз, был отображен в работах Коноваловой Е.В. и соавт., в основе которого наблюдается изменение мозгового кровотока, снижение уровня клеточного метаболизма кислорода и глюкозы в морфологически сохраненных корковых зонах и угнетение интегральной синаптической активности [11].

Скорость и степень восстановления неврологического дефицита у больных с внутримозговыми геморагиями подкорковой локализации (ВМГПЛ) зависит от ряда факторов, к которым относятся размеры и локализация гематомы, степени повышения внутричерепного давления (вследствие излития крови, отека, острой окклюзионной гидроцефалии) с возможным развитием дислокации, наличия прорыва крови в желудочки мозга или субарахноидальное пространство [6,7,16].

Большое значение для восстановления неврологических расстройств имеют также возраст больного, наличие сопутствующих заболеваний, сроки госпитализации в специализированное отделение, ранняя диагностика (использование общепризнанных неврологических шкал обследования больного и современных дополнительных диагностических методов нейровизуализации головного мозга) [14,15]. Проведение дифференцированной медикаментозной терапии в остром периоде заболевания и ранняя нейрореабилитация, направленная на восстановление нарушенных функций, особенно с применением препаратов комплексного действия, влияющих на различные стороны нейромедиаторных процессов, значительно повышающих эффективность терапии. На сегодняшний день средством такого действия является препарат «Нейромидин» (амиридин), производства АО «OlainFarm», Латвия [9,12].

В основу спектра фармакологической активности «Нейромидина» входит биологически выгодная комбинация двух молекулярных эффектов — блокады калиевой проницаемости мембраны и обратного ингибирования холинэстеразы (фермента, разрушающего ацетилхолин), действие которых приводит к непосредственному стимулирующему влиянию на проводимость импульса в нервно-мышечном синапсе и в центральной нервной системе. Особо следует подчеркнуть, что «Нейромидин» действует на все звенья проведения возбуждения: он стимулирует пресинаптическое нервное волокно, увеличивает выброс нейромедиатора в синаптическую щель, уменьшает разрушение медиатора ацетилхолина ферментом, повышает активность постсинаптической клетки прямым мембранным и опосредованным медиаторным воздействием. Препарат стимулирует восстановление двигательных расстройств, нарушений чувствительности, улучшает речевую функцию за счет стимуляции холинэргической нейромедиации и образования новых контактов между нейронами в поврежденной области мозга. [3].

Цель исследования — изучение динамики двигательных и речевых расстройств у больных в остром периоде внутримозговых геморагии подкорковой локализации и повышение эффективности их лечения.

Для достижения поставленной цели были выдвинуты следующие задачи.

1. Изучить клинико-нейровизуализационные особенности у больных с ВМГПЛ в остром периоде заболевания.
2. Провести оценку степени выраженности двигательных, речевых и сенсорных расстройств у больных с ВМГПЛ в дебюте заболевания.
3. Внедрить в комплексную терапию острого периода ВМГПЛ препарат «Нейромидин».
4. Оценить динамику двигательных, речевых и сенсорных расстройств у больных с ВМГПЛ на фоне комплексной терапии с применением «Нейромидина».
5. Провести сравнительный анализ результатов комплексной терапии больных с ВМГПЛ в остром периоде заболевания с применением препарата «Нейромидин» и без его использования.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением в отделении ОНМК клинической больницы № 6 (база кафедры нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета) находилось 54 больных с ВМГПЛ в остром периоде заболевания с благоприятным исходом. Нами проводилось детализированное клинико-неврологическое, инструментальное (КТ, КЭЭГ, УЗДГ, ЭКГ), лабораторное исследование в динамике острого периода заболевания.

По специально разработанному нами протоколу изучались жалобы, анамнестические сведения о течении основного сосудистого заболевания, о сопутствующих заболеваниях, факторах риска,

вредных привычках, наследственности; определялись темп и время суток развития инсульта, его общемозговые и очаговые проявления в дебюте, предшествующие факторы и возможные предвестники, сроки госпитализации в отделение ОНМК.

Все симптомы имели количественную оценку (в баллах) и определялись в динамике течения инсульта: на 1-3, 8-10, 18-21 сутки заболевания. Особое внимание уделялось анализу течения заболевания, выраженности общемозгового и очагового синдромов, их сочетанию, определяющие клиническую симптоматику острого периода ВМГПЛ.

Уровень сознания определялся по шкале комы Глазго (Glasgow Coma Scale). У больных с дисфункцией специфических образований ствола головного мозга, вследствие вторичного стволового синдрома, проводилось определение выраженности офтальмоплегического синдрома (синдром межъядерной офтальмоплегии, различные клинические формы косоглазия, варианты нарушения движений глазных яблок, функции зрения). Были исследованы функции всех черепно-мозговых нервов, наличие псевдобульбарного и бульбарного симптомокомплексов, полушарной дизартрии.

Определение степени нарушения и динамики восстановления элементарных двигательных функций (объема движений, мышечная сила, мышечный тонус), речи, координации движений, состояния глубоких рефлексов с конечностей, наличия патологических пирамидных знаков, чувствительных расстройств проводилось по шкале инсульта Национального Института здоровья (NIHSS по J.Biller и соавт. 1990), шестибалльной шкале оценки мышечной силы (L. McPeak, 1996) (табл. 1), модифицированной Шкале Спастичности Ашфорд (D. Wade, 1992). Оценка функций производилась в баллах. Для количественной оценки нарушения речи использовался опросник речи и методика Д.К. Лунева (1974). Выраженные афатические нарушения оценивались 3 баллами, умеренные — 2 и легкие — 1 [2].

Больные с ВМГПЛ были в возрасте от 44 до 71 года (средний возраст составил $54 \pm 2,17$ года), из них 21 женщина (38,9%) и 33 мужчины (61,1%). Анализ этиологических факторов заболевания свидетельствовал о том, что у лиц, страдающих ВМГПЛ, ведущей причиной явилось сочетание АГ с ЦА — в 37 (68,5%) случаях, только АГ была у 14 (25,9%), церебральный атеросклероз без сочетания с АГ — у 3 (5,6%).

У всех исследуемых больных симптомы острого геморрагического инсульта развивались в дневное время суток при повседневной активности на фоне обычной деятельности или провоцирующих факторов в виде физического или эмоционального перенапряжения. Госпитализация больных с ВМГПЛ осуществлялась в основном в первые часы и сутки в отделение ОНМК: от 0 до 6 часов от начала заболевания — 43 пациента (79,6%), от 6-ти до 12-ти — 7 (13,0%), 12-24 часов — 3 (5,5%) и только в одном случае (1,9%) — более чем через сутки.

Детально был изучен темп развития ВМГПЛ, подтверждавший преимущественно его острое начало у 33 человек (61,1%), подострое у 16 (29,6%) и постепенное — у 5 больных (9,3%). При этом в дебюте заболевания у 34 больных (62,9%) отмечалось формирование и нарастание очагового синдрома (гемипарез, поражение черепно-мозговых нервов, афазия, чувствительные расстройства, бульбарный синдром и др.) с последующим присоединением общемозговых феноменов (головная боль, тошнота, рвота, угнетение сознания, менингеальный симптомокомплекс). У 12 пациентов (22,2%) наблюдалось сочетанное проявление очагового и общемозговых феноменов, и только у 8 (14,9%) — заболевание дебютировало с общемозговой симптоматики и нарастания в дальнейшем очагового дефицита.

Диагноз геморрагического инсульта устанавливали с помощью анализа клинико-неврологических нейровизуализационных и ликворологических данных. Определение характера очага поражения, его объема, локализации, степени отека мозга, срединного смещения его структур, прорыва крови в желудочковую систему и субарахноидальное пространство проводилось с помощью компьютерной томографии (КТ) головного мозга (СРТ-1010 Киевского завода реле и автоматики). Объем очага поражения определялся по формуле эллипсоида: $V = \pi/6 \cdot A \cdot B \cdot C$, где V — объем очага поражения, А, В, С — его диаметры. Объем гематом был от 4,8 см³ до 36,7 см³.

Для определения локализации очага в внутримозговых кровоизлияниях была использована наиболее распространенная классификация Верещагина Н. В. и соавт. (1997) [13]. Так с латеральными геморрагиями (лентикулярные, лентикуло-капсулярные) было 33 пациента (61,1%), со смешанными (лентикуло-таламические и лентикуло-капсуло-таламические) — 16 (29,6%) и с медиальными (таламические) — 5 (9,3%) больных. Внутримозговые геморрагии чаще локализовались в правом полушарии (59,3%), реже в левом (40,7%).

Следует отметить, что выраженность двигательных и мышечно-дистонических расстройств находится в прямой коррелятивной зависимости от глубины полушарного поражения относительно заднего бедра внутренней капсулы, что связано со степенью повреждения кортико-спинального и кортико-ретикулярного трактов [10].

Все пациенты с ВМГПЛ были распределены на 2 клинические группы, корректно рандомизируе-

мые с достоверно равнозначными показателями по шкале NIHSS, двигательного, речевого, сенсорного дефицитов. Пациенты основной группы (27 человек-50,0%) получали кроме общепринятой консервативной терапии (противоотечные препараты, препараты, стимулирующие гемостаз, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки, антиферментные препараты и др.), препарат «Нейромидин» 0,5% раствор по 1-2 мл 2 раза в сутки внутримышечно с 3-5 дня от начала заболевания. Пациентам группы сравнения (27 человек — 50,0%) проводилось аналогичное лечение, но без применения «Нейромидина».

Для обработки полученных данных использовался метод вариационной статистики при помощи пакета программ «Statistica 6.0» («Statsoft») на IBM PC, рассчитывали средние арифметические значения (M), ошибку средней (m). Для проверки статистической гипотезы о равенстве средних, применяли двухвыборочный t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных обеих групп на фоне проводимого лечения острого периода наблюдалось достоверное снижение суммы баллов по шкале NIHSS, свидетельствующей о положительной динамике (табл. 1).

Как видно из представленных в таблице 1 данных, более значительные изменения отмечались у пациентов основной группы (на 50,8%), чем у больных группы сравнения (на 33,65%), что подтверждалось регрессом как общемозговой, так и очаговой симптоматики.

Динамика двигательных расстройств верхних и нижних конечностей, контрлатеральных очагу поражения, представлена в таблице 2.

Таблица 1

Динамика неврологических расстройств у больных с ВМГПЛ по шкале NIHSS на фоне проводимой терапии

Группы больных	Сумма баллов по шкале NIHSS (M±m)	
	до лечения	после лечения
	1	2
Основная группа (n=27)	10,62±0,51	5,22±0,45 P ₁₋₂ <0,001
Группа сравнения (n=27)	10,37±0,56	6,88±0,63 P ₁₋₂ <0,001

Таблица 2

Динамика двигательных нарушений у больных с ВМГПЛ на фоне проводимой терапии

Двигательный дефицит	Группы больных	Величина показателя в баллах	
		до лечения	после лечения
		1	2
Верхний	Основная группа (n=27)	3,66±0,21	1,74±0,23; P ₁₋₂ >0,001
	Группа сравнения (n=27)	3,37±0,22	2,81±0,31; P ₁₋₂ >0,05
Нижний	Основная группа (n=27)	3,30±0,21	1,48±0,15; P ₁₋₂ <0,001
	Группа сравнения (n=27)	3,29±0,24	2,44±0,24; P ₁₋₂ <0,01

Проведенный анализ данных таблицы 2 показал, что двигательный дефицит в верхних и нижних конечностях более достоверно уменьшался у больных основной группы получавших «Нейромидин», (на 52,4% и 55,1% соответственно), в то время как в группе сравнения достоверно регрессировал парез только в нижних конечностях (на 26,0%). При этом следует отметить, что в обеих группах у некоторых больных встречался диссоциированный парез, что свидетельствовало о полиморфном поражении пирамидных трактов в подкорковых структурах мозга.

Из 22 больных с левополушарными очагами поражения головного мозга у 16 (72,7%) наблюдались нарушения речи, которые у 13 пациентов (59,1%) были умеренными, а у 5 (40,9%) – выраженными, с полной утратой спонтанной речи и понимания слов. Динамика афатических расстройств под воздействием комплексного лечения представлена в таблице 3.

Как видно из представленных в таблице 3 показателей, статистически значимый регресс афатических нарушений был более достоверным у больных основной группы (на 52,8%), чем группы сравнения (на 24,0%).

У большинства больных (79,1%) сенсорные расстройства были по типу гемигипестезии в парализованных конечностях. Более грубые афферентные нарушения в виде гемиянестезии были лишь у 7 (12,9%) пациентов. У 4 больных (8,0%) в дебюте заболевания чувствительность была сохранена. Наиболее значительный регресс чувствительных расстройств был отмечен у больных основной группы, в отличие от пациентов группы сравнения на 17,1%.

Кроме того на фоне проводимой терапии с применением «Нейромидина» наблюдалось более выраженное уменьшение бульбарных и глазодвигательных расстройств у больных с вторичным стволовым синдромом.

Оценка степени нарушения функций по шкале Рэнкина к концу острого периода заболевания также свидетельствовала о положительной динамике восстановительных процессов. В основной группе этот показатель составлял $2,25 \pm 0,18$, а в группе сравнения $-2,96 \pm 0,25$.

Сравнительные данные результатов лечения больных с ВМГПЛ основной группы и группы срав-

Таблица 3

Динамика афатических расстройств у больных с ВМГПЛ на фоне проводимой терапии

Группы больных	Афатические расстройства в баллах (M±m)	
	до лечения	после лечения
	1	2
Основная группа (n=8)	$2,12 \pm 0,12$	$1,00 \pm 0,18$ $P_{1-2} < 0,001$
Группа сравнения (n=8)	$2,13 \pm 0,13$	$1,62 \pm 0,18$ $P_{1-2} < 0,05$

Таблица 4

Сравнительные данные результатов лечения больных с ВМГПЛ основной группы и группы сравнения

Показатель	Величина показателя (M±m)		
	Основная группа	Группа сравнения	
	1	2	
Сумма баллов по шкале	$5,22 \pm 10,45$ $P_{1-2} < 0,05$	$6,88 \pm 0,63$	
Двигательный дефицит	Верхний	$1,74 \pm 0,23$ $P_{1-2} < 0,001$	$2,81 \pm 0,31$
	Нижний	$1,48 \pm 0,15$ $P_{1-2} < 0,001$	$2,44 \pm 0,24$
Афатические расстройства	$1,00 \pm 0,18$ $P_{1-2} < 0,05$	$1,62 \pm 0,18$	

нения по изучаемым показателям представлены в таблице 4.

Представленные в таблице 4 данные свидетельствуют о более высокой эффективности лечения больных основной группы с применением «Нейромидина», что подтверждается достоверной положительной динамикой изучаемых показателей.

Таким образом, проведенное комплексное обследование больных с ВМГПЛ в остром периоде заболевания позволило выявить клиническое своеобразие двигательных и речевых расстройств и оценить их динамику на фоне комплексной терапии с применением препарата «Нейромидин». Использование «Нейромидина» в остром периоде ВМГПЛ повысило эффективность проводимого лечения, что подтверждалось достоверным улучшением динамики восстановительных процессов.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое своеобразие двигательных и речевых расстройств у больных с ВМГПЛ заключается в том, что степень их выраженности напрямую зависит от локализации и размеров очага поражения.
2. Проведение комплексного лечения с применением препарата «Нейромидин» в остром периоде ВМГПЛ позволяет улучшить восстановление двигательных нарушений.
3. Регресс афатических расстройств у больных с ВМГПЛ в остром периоде заболевания более выражен на фоне комплексной терапии с применением препарата «Нейромидин».
4. Целесообразно в комплексное лечение больных с ВМГПЛ в остром периоде заболевания включать препарат «Нейромидин», что достоверно повышает эффективность лечения и способствует улучшению восстановительных процессов.
5. Вопросы диагностики и лечения больных с ВМГПЛ в остром периоде заболевания требуют дальнейшего изучения для их оптимизации и повышения эффективности.

1. Архипов С.Л. Особенности клинических проявлений и лечения ограниченных внутримозговых гематом (клинико-компьютерно-томографическое исследование): Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1988 — 19 с.
2. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. — М.: Антидор, 2002. — 440 с.
3. Бурчинський С.Г. Препарат нейромідин (аміридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування // «Журнал Ліки». — 2002-№5-6.-С. 3742.
4. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Инсульт: оценка проблемы//Неврологический журнал. — М., 1999. — Т.4,№5 — С.4-7.
5. Волошин П.В., Міщенко Т.С. До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // Укр. вісник психоневрології — 2002 — Т.10, вип.2 (31) — С. 12-17.
6. Зозуля І.С., Боброва В.И. Особенности восстановления нарушенных функций у больных с мозговыми инсультами // Український вісник психоневрології — 2000. — Т.8,>62. — С.28-30.
7. Кадыков А.С. Восстановление нарушенных функций и социальная реадaptация больных, перенесших инсульт: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М.: Медицина. — 1991.— 57с.
8. Козелкин А.А., Ревенко А.В., Субботовская Л.В. и др. Эпидемиология и структура мозгового инсульта в Запорожском регионе // Запорожский медицинский журнал. — 2003.— №2-3(18).— С.111-115.
9. Козелкин А.А., Сикорская М.В., Козелкина С. А. Опыт применения препарата «Нейромидин» у больных с ишемическими инсультами в остром и раннем восстановительном периодах // Український вісник психоневрології. — 2004. — Т. 12, Вип. 2 (39) — С. 12-14.
10. Козелкина С.А. Клинико-компьютерно-томографические сопоставления у больных с внутримозговыми геморагиями подкорковой локализации //Збірник наукових статей «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики». Випуск XIV. — 2005. — С.43-50.
11. Коновалова Е.В., Кугоев А.И., Борисенко Т.Н. и др. Изменения мозгового кровотока поданным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у больных с глубинными сосудистыми очагами // Неврологический журнал — 2000. — №4 — С. 13-19.
12. Лаврецкая Э.Ф. «Нейромидин» (амиридин) — новый тип лекарственных препаратов — стимуляторов нервной и мышечной систем — К., 2002.— 39с.
13. Шмырёв В.И., Архипов С.Л., Кузнецова С.Е., Терновой С.К. Нейровизуализационная диагностика и особенности лечения геморрагического инсульта //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2001. — Т.100,№1. — С.27-31.
14. Яхно Н.Н., Архипов С.Л., Миронов Н.В. и др. Диагностика, течение и прогноз паренхиматозно-вентрикулярных кровоизлияний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова — 1992. — Т.92, №1. — С.17-21.
15. Diringer M. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and management. Crit. Case Med. — 1993. — Vol.21. — P.1591 — 1603.
16. Fnjii L., Takeuchi S., Sasaki O. et al. Multivariate analysis of predictor of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral haemorrhage // Stroke. -1998. — Vol.29, №6. — P. 1160-1166.

ДИНАМІКА РУХОВИХ ТА МОВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИХ ГЕМОРАГІЙ ПІДКОРКОВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

О.А. Козьолкін, С.О. Козьолкіна

У клініці нервових хвороб ЗДМУ було проведено комплексне обстеження і лікування з використанням препарату «Нейромідин» 54 хворих із ВМГПЛ у гострому періоді захворювання. Проведено оцінку рухових і мовних розладів та їх динаміки у процесі лікування. Обґрунтовано включення в комплексне лікування препарату «Нейромідин», що дозволяє вірогідно підвищити його ефективність.

Ключові слова: внутрішньомозкові геморагії підкоркової локалізації, комплексне лікування

THE DYNAMICS OF MOTIVE AND SPEECH DISORDERS OF PATIENTS IN ACUTE PERIOD OF INTRACEREBRAL HEMORRHAGES OF UNDER-CORTEX LOCATION AGAINST THE BACKGROUND OF COMPLEX TREATMENT

A.A. Kozelkin, S.A. Kozelkina

In the clinic of neural diseases of ZSMU the complex examination and treatment of 54 patients with intracerebral hemorrhages of under-cortex location at acute period of disease with application of neiromidin preparation has been carried out. The assessment of motive and speech disorders and their dynamics in process of treatment has been carried out. The inclusion of neiromidin preparation in complex treatment which allows to increase reliably its efficiency has been grounded.

Key words: intracerebral hemorrhages of under-cortex location, complex treatment

Г. В. Литвинова, В. А. Касьянов, О. А. Салахова, И. Е. Камышникова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМИДИНА В ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*Республиканский центр нейрохирургии,
Центр медицинской реабилитации,
г. Симферополь*

Одной из актуальных проблем сегодняшнего дня является проблема восстановительного лечения больных с последствиями поражения нервной системы. В условиях центра нейрохирургической помощи населению Крыма и центра медицинской реабилитации Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко мы занимаемся решением этой проблемы более 20 лет.

Среди больных, направляемых на восстановительное лечение в центр медицинской реабилитации около 85% составляют больные с патологией периферического отдела нервной системы (среди всей неврологической патологии).

Нами разработана и используется на практике как общая схема восстановительного лечения при поражении периферической нервной системы, так и схема индивидуальной реабилитации каждого больного.

Длительность восстановительного лечения и его эффективность во многом зависят от адекватности применяемых реабилитационных мероприятий, своевременности их применения.

Особую трудность в плане восстановительного лечения представляют больные с нарушением нейромедиаторной и нейромышечной проводимости.

Восстановить нарушенную проводимость — первоочередная задача в плане реабилитационных мероприятий. Появление на украинском рынке препарата «Нейромидин» производства АО «Олайн-фарм» (Латвия) и сведений об эффективном его применении в комплексной терапии заболеваний и травм периферической нервной системы позволило облегчить эту задачу.

Фармакологические свойства нейромидина состоят в комбинации двух эффектов:

- 1-й — блокада калиевой проницаемости мембраны;
- 2-й — обратимое ингибирование холинэстеразы.

В результате такого действия нейромидин улучшает проведение возбуждения по нервным стволам и мышцам, оказывает стимулирующее влияние на процесс

возбуждения в пресинаптическом нервном волокне и постсинаптических мышечных образованиях, стимулирует М-холинорецепторы, создавая благоприятные условия для проведения возбуждения и последующего сокращения иннервируемых мышц.

Однако, накопленный опыт работы об эффективности препарата нейромидин основывался на его применении как *per os*, так и внутримышечно.

Нами была поставлена задача найти оптимальные способы использования нейромидина как проводника импульсов по нервным стволам непосредственно в зоне нарушения проведения импульсов (особенно при травматических повреждениях периферических нервов, как при полном перерыве, так и частичном, в послеоперационном периоде).

Таким уникальным способом является лекарственный электрофорез.

Получив информацию от разработчиков препарата, что 0,5% и 1,5% растворы нейромидина имеют рН 2,8–4,0 и основная часть молекулы препарата за счет протонизации аминогруппы имеет положительный заряд и в растворе стремится к катоду, мы начали применять нейромидин в методе лекарственного электрофореза.

Метод электрофореза дает возможность подвести лекарственное вещество (нейромидин) к патологическому очагу, не травмируя ткани, позволяет создать его депо, из которого в организм происходит его медленное поступление.

Основное же преимущество электрофореза перед другими способами введения в организм лекарственных веществ состоит в сочетанном действии гальванического тока и лекарственного вещества, вводимого с его помощью.

Гальванический ток относится к активным физическим факторам, вызывающим в организме многообразные клеточно-тканевые и молекулярно-метаболические реакции, создающие благоприятный фон для вводимых электрофорезом лекарственных веществ.

Чтобы добиться максимального эффекта от применения электрофореза нейромидина, увеличить глубину проникновения препарата, мы использовали среду диметилсульфоксида.

В связи с внедрением его в лечебную практику как универсального поляризующего растворителя, упростилась проблема использования в электрофорезе многих лекарственных препаратов, в том числе нейромидина.

Известно, что ДМСО — диполярный растворитель, не только хорошо проникает через клеточные мембраны, но и обладает высокими транспортирующими свойствами, легко проходит через трудно преодолеваемый барьер — кожу.

Исследованиями, выполненными под руководством профессора И. Е. Оранского (1977-1984 гг.) доказано, что: 1) Диметилсульфоксид не изменяет лекарственные вещества и их фармакологическую активность. 2) Из среды димексида лекарственное вещество вводится при электрофорезе в большем количестве. 3) При электрофорезе из среды димексида вводимое вещество проникает глубже, чем при обычном электрофорезе. 4) Лекарственные вещества из среды ДМСО быстрее и в большем количестве проникают в кровь, а их фармакологический эффект возрастает.

Сочетанное применение свойств гальванического тока, нейромидина и димексида — это результат поиска оптимизации реабилитационных мероприятий у больных с нарушенной нейромедиаторной проводимостью.

Нами были предложены и использованы на практике следующие методики лекарственного электрофореза препарата нейромидин.

I. При травматическом повреждении периферических нервов

Методика: После, оперативного восстановления целостности нерва, на фоне электростимуляции через вживленные электроды, проводится лекарственный электрофорез 1,5% р-ра нейромидина в разовой дозировке из среды димексида. Раздвоенный электрод-анод с лекарственной прокладкой, смоченной раствором нейромидина в димексиде, располагается выше и ниже места соединения концов поврежденного нерва, катод — поперечно. Сила тока до 10-12 мА, длительность воздействия 30 минут. На курс лечения от 10 до 15 процедур.

II. При нейропатии лицевого нерва

Методика: на 6-й — 7-й день заболевания после курса УВЧ-терапии 1 мл 0,5% или 1,5% р-ра нейромидина растворить в 2 мл димексида (при условии переносимости больным димексида), прибавить 4 мл воды для инъекций. Полученным раствором смочить лекарственную прокладку — «полумаску», расположить на пораженную половину лица и присоединить к положительному электроду — аноду аппарата «Поток — 1», катод — на противоположное плечо, сила тока до 10 мА, продолжительность 15-20 минут. На курс до 12-15 процедур.

III. В раннем восстановительном периоде после перенесенного ишемического инсульта

Методика: 1 мл 1,5% раствора нейромидина нанести на анодную лекарственную прокладку (в 10 мл физ. раствора) и поместить на область лба, катод — на затылочную область, сила тока до 10 мА, продолжительность 20 минут. На курс до 15 процедур.

IV. У больных с радикулопатией и радикулоишемией

Методика: 2 мл 1,5% нейромидина растворить в 4 мл димексида, прибавить 4 мл воды. Полученным раствором смочить анодную прокладку и расположить на соответствующую область позвоночника, катод раздвоенный — на переднюю поверхность бедер или подъягодичные области, сила тока до 10-15 мА, продолжительность 15-20 минут. На курс до 15 процедур. Лучший эффект, если предварительно воздействовать ультразвуком (0,2 — 0,4 — 0,6 Вт/см²) в области анодной прокладки, затем обезжирить кожу спиртом и проводить электрофорез нейромидина.

V. Электродренинг нейромидина из среды димексида при осложненных травмах позвоночника

Методика: 2 мл 1,5% раствора нейромидина смешать с 2 мл димексида и 2 мл воды для инъекций. Смесь нанести на кожу в проекции травматического повреждения и слегка втереть стеклянной палочкой или подушечками пальцев. Раздвоенный электрод-анод расположить по бокам от нанесенного раствора, а электрод-катод на противоположную поверхность туловища так, чтобы все три электрода образовали равнобедренный треугольник. Ток гальванический, время воздействия 30-40 минут. На курс рекомендуется 12-15 процедур. Эта методика будет эффективной при стимуляции матки или мочевого пузыря при атонии этих органов.

VI. Внутримышечной электрофорез нейромидина при нарушениях нейромедиаторной и нейромышечной проводимости различного генеза (травма, оперативные вмешательства, воспалительный процесс)

Методика: внутримышечно вводится 1-2 мл 1,5% раствора нейромидина. Через 40 минут (в момент наивысшей концентрации нейромидина в крови) на теле больного от аппарата «Поток — 1» располагаются электроды так, чтобы область нарушенной проводимости находилась между разноименными электродами. Время воздействия от 30 до 60 минут. На курс лечения до 15 процедур.

Вышеописанные методики применены нами в комплексной терапии 140 больных с нарушенной проводимостью импульсов при поражении периферической нервной системы.

По нозологии:

- I. Травматические и ишемические повреждения периферических нервов (n. radialis, n. ulnaris, n. medianus, n. peroneus) — 34 человека.
- II. Нейропатия лицевого нерва — 38 человек.
- III. Осложненные травмы позвоночника — 15 человек.
- IV. Радикулопатии, радикулоишемии — 41 человек.
- V. Восстановительный период после перенесенного ишемического инсульта — 12 человек.

Данные клинического наблюдения, методы дополнительных исследований (электродиагностика двигательных нарушений, теплогграфия, нейромиография) свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности применения препарата нейромидин в методе лекарственного электрофореза из среды димексида.

При сравнительной характеристике эффективности применяемых методик в соответствии с нозологией наилучшие результаты были получены у больных с нейропатией лицевого нерва (из 38 человек только у одного развилась контрактура мимической мускулатуры) и с травмами периферических нервов (из 34 человек полное восстановление — 18 человек (52,9%), значительное улучшение сократи-

тельной функции — 9 чел. (26,5%), незначительное улучшение — 4 человека (11,7%), без изменений — 3 человека (8,9%).

Не наблюдалось изменений в клиническом течении у больных с осложненными травмами позвоночника.

У больных с радикулопатией и радикулоишемией положительные результаты у 34 больных (82,9%), незначительное улучшение у 3 человек (7,4%), без изменений — у 4 человек (9,7%).

Судить об эффективности применения методики лекарственного электрофореза нейромидина у больных с последствиями перенесенного ишемического инсульта не представляется возможным из-за небольшого количества больных (всего 12 человек), у которых применена эта методика.

Таким образом, включение электрофореза нейромидина из среды димексида в комплекс восстановительного лечения у больных с поражением периферической нервной системы дает высокий терапевтический эффект, особенно при нейропатии лицевого нерва и травматических повреждениях периферических нервов.

Перспективным представляется применение электрофореза нейромидина при неврите слуховых нервов.

УДК: 616.831.371-005:616.8-009]-07-08

Т. С. Мищенко, д-р мед. наук, проф., зав. отделом сосудистой патологии ИНПН АМН Украины,
С. А. Козелкина, очный аспирант каф. нервных болезней ЗГМУ

ДИНАМИКА ОЧАГОВЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ВНУТРИМОЗГОВЫМИ ГЕМОМРАГИЯМИ ПОДКОРКОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (Харьков)
Запорожский государственный медицинский университет (Запорожье)*

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой. В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости инсультом. В Украине, по данным официальной статистики МЗ, ежегодно регистрируется около 110-125 тыс. мозговых инсультов (224-320 случаев на 100 тыс. населения) [3, 6-8].

Наиболее частыми последствиями инсульта являются центральные параличи и парезы, развивающиеся у 50-80% пациентов, нарушения речи — у 30%, нарушения чувствительности — у 25% больных [4].

Невзирая на значительное преобладание мозгового ишемического инсульта над геморрагическим (соотношение в Украине составляет 4:1, в некоторых регионах даже 5:1, в г. Запорожье — 3:1, а в Запорожском ангионеврологическом центре — 2:1), актуальность изучения геморрагических инсультов обусловлена более тяжелым их течением, осложнениями и высокой смертностью. Особого внимания заслуживает диагностика внутримозговых кровоизлияний подкорковой локализации, так как зачастую они протекают по типу ишемического инсульта.

Целью исследования было изучение динамики двигательных и речевых расстройств у больных в остром периоде внутримозговых геморагий подкорковой локализации (ВМГПЛ) и повышение эффективности их лечения.

Для достижения поставленной цели были выдвинуты следующие задачи:

Изучить клинико-нейровизуализационные особенности у больных с ВМГПЛ в остром периоде заболевания.

Провести оценку степени выраженности двигательных и речевых расстройств у больных с ВМГПЛ в дебюте заболевания.

Оценить динамику двигательных, речевых и сенсорных расстройств у больных с ВМГПЛ на фоне комплексной терапии с применением нейромидина.

Провести сравнительный анализ результатов комплексной терапии больных с ВМГПЛ в остром периоде заболевания с применением препарата нейромидин и без его использования.

Под нашим наблюдением в отделении ОНМК клинической больницы №6 (база кафедры нерв-

ных болезней Запорожского государственного медицинского университета) находилось 54 больных с ВМГПЛ в остром периоде заболевания с благоприятным исходом. Для решения поставленных цели и задач нами проводилось детализированное клинико-неврологическое, инструментальное (КТ, КЭЭГ, УЗДГ, ЭКГ), лабораторное исследование в динамике острого периода заболевания.

По специально разработанному нами протоколу изучались жалобы, анамнестические сведения о течении основного сосудистого заболевания, о сопутствующих заболеваниях, факторах риска, вредных привычках, наследственности; определялись темп и время суток развития инсульта, его общемозговые и очаговые проявления в дебюте, предшествующие факторы и возможные предвестники, сроки госпитализации в отделение ОНМК.

Все симптомы имели количественную оценку (в баллах) и определялись в динамике течения инсульта: на 1-3, 8-10, 18-21 сутки заболевания. Особое внимание уделялось анализу течения заболевания, выраженности общемозгового и очагового синдромов, их сочетанию, определяющему клиническую симптоматику острого периода ВМГПЛ.

Уровень сознания определялся по шкале комы Глазго (Glasgow Coma Scale). У больных с дисфункцией специфических образований ствола головного мозга вследствие вторичного стволового синдрома проводилось определение выраженности офтальмоплегического синдрома (синдром межъядерной офтальмоплегии, различные клинические формы косоглазия, варианты нарушения движений глазных яблок, функции зрения). Были исследованы функции всех черепно-мозговых нервов, наличие псевдобульбарного и бульбарного симптомокомплексов, полушарной дизартрии.

Определение степени нарушения и динамики восстановления элементарных двигательных функций (объем движений, мышечная сила, мышечный тонус), речи, координации движений, состояния глубоких рефлексов с конечностями, наличия патологических пирамидных знаков, чувствительных расстройств проводилось по шкале инсульта Национального Института здоровья (NIHSS по J. Biller и соавт. 1990), шестибалльной шкале оценки мышечной силы

(L. McPeak, 1996), модифицированной Шкале Спастичности Ашфорт (D. Wade, 1992). Оценка функций производилась в баллах. Для количественной оценки нарушения речи использовался опросник речи (D. Wade, 1992) и методика Д. К. Лунева (1974). Выраженные афатические нарушения оценивались 3 баллами, умеренные — 2 и легкие — 1 [1].

Больные с ВМГПЛ были в возрасте от 44 до 71 года (средний возраст составил $54 \pm 2,17$ года), из них 21 женщина (38,9%) и 33 мужчины (61,1%). Анализ этиологических факторов заболевания свидетельствовал о том, что у лиц, страдающих ВМГПЛ, ведущей причиной ОНМК явилось сочетание артериальной гипертензии (АГ) с церебральным атеросклерозом (ЦА) — в 37 (68,5%) случаях, только АГ была у 14 (25,9%), ЦА без сочетания с АГ — у 3 (5,6%).

У всех исследуемых больных симптомы острого геморрагического инсульта развивались в дневное время суток при повседневной активности на фоне обычной деятельности или провоцирующих факторов в виде физического или эмоционального перенапряжения. Госпитализация больных с ВМГПЛ в отделение ОНМК осуществлялась в основном в первые часы и сутки: от 0 до 6 часов от начала заболевания — 43 пациента (79,6%), от 6 до 12 — 7 (13,0%), от 12 до 24 часов — 4 больных (7,4%).

Детально был изучен темп развития ВМГПЛ, подтверждавший преимущественно его острое начало у 33 человек (61,1%), подострое у 16 (29,6%) и постепенное — у 5 больных (9,3%). При этом в дебюте заболевания у 34 больных (62,9%) отмечалось формирование и нарастание очагового синдрома (гемипарез, поражение черепно-мозговых нервов, афазия, чувствительные расстройства, бульбарный синдром и др.) с последующим присоединением общемозговых феноменов (головная боль, тошнота, рвота, угнетение сознания, менингеальный симптомокомплекс). У 12 пациентов (22,2%) наблюдалось сочетанное проявление очагового и общемозговых феноменов, и только у 8 (14,9%) заболевание дебютировало с общемозговой симптоматикой и нарастания в дальнейшем очагового дефицита.

Диагноз геморрагического инсульта устанавливали с помощью анализа клинико-неврологических нейровизуализационных и ликворологических данных. Определение характера очага поражения, его объема, локализации, степени отека мозга, срединного смещения его структур, прорыва крови в желудочковую систему и субарахноидальное пространство проводилось с помощью компьютерной томографии (КТ) головного мозга (СРТ-1010, Киев). Объем очага поражения определялся по формуле эллипсоида: $V = \frac{1}{3} \cdot \pi \cdot A \cdot B \cdot C$, где V — объем очага поражения; A , B , C — его размеры. Объем гематом был от $4,8 \text{ см}^3$ до $36,7 \text{ см}^3$.

Для определения локализации очага внутримозговых кровоизлияний была использована наиболее распространенная классификация Верещагина Н.В. и соавт. (1997). Такслатеральными геморрагиями (лентикюлярные, лентикюло-капсулярные) было 33 пациента

(61,1%), со смешанными (лентикюло-таламические и лентикюло-капсуло-тапамические) — 16 (29,6%) и с медиальными (таламические) — 5 (9,3%) больных. Внутримозговые геморрагии чаще были в правом полушарии (59,3%), реже в левом (40,7%).

Следует отметить, что выраженность двигательных и мышечно-дистонических расстройств находится в прямой коррелятивной зависимости от глубины полушарного поражения относительно заднего бедра внутренней капсулы, что связано со степенью повреждения кортико-спинального и кортико-ретикулярного трактов [5].

Проведение дифференцированной медикаментозной терапии в остром периоде заболевания и ранняя нейрореабилитация, направленная на восстановление нарушенных функций, стало возможно с применением препаратов комплексного действия, влияющих на различные стороны нейромедиаторных процессов, значительно повышающих эффективность терапии. Средством такого действия является препарат нейромидин [2].

Все пациенты с ВМГПЛ были распределены на 2 клинические группы, корректно рандомизируемые с достоверно равнозначными показателями по шкале NIHSS, с учетом двигательного, речевого, сенсорного дефицитов. Пациенты основной группы (27 человек — 50,0%) получали кроме общепринятой консервативной терапии (противоотечные препараты, препараты, стимулирующие гемостаз, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки, антиферментные препараты и др.), препарат нейромидин 0,5% раствор по 1-2 мл 2 раза в сутки внутримышечно с 3-5 дня от начала заболевания. Пациентам группы сравнения (27 человек — 50,0%) проводилось аналогичное лечение, но без применения нейромидина.

Для обработки полученных данных использовался метод вариационной статистики при помощи пакета программ «Statistica 6.0» («Statsoft») на IBM PC, рассчитывали средние арифметические значения (M), ошибку средней (m). Для проверка статистической гипотезы о равенстве средних применяли двухвыборочный t -критерий Стьюдента.

У больных обеих групп на фоне проводимого лечения в остром периоде наблюдалось достоверное снижение суммы баллов по шкале NIHSS, свидетельствующее о положительной динамике (табл. 1).

Таблица 1
Динамика неврологических расстройств у больных с ВМГПЛ по шкале NIHSS на фоне проводимой терапии

Группы больных	Сумма баллов по шкале NIHSS ($M \pm m$)	
	до лечения	после лечения
Основная группа (n= 27)	10,62 \pm 0,51	5,22 \pm 0,45 $P_{1-2} < 0,001$
Группа сравнения (n = 27)	10,37 \pm 0,56	6,88 \pm 0,63 $P_{1-2} < 0,001$

Как видно из представленных в таблице 1 данных, более значительные изменения отмечались у пациентов основной группы (на 50,8 %), чем у больных группы сравнения (на 33,65 %), что подтверждалось регрессом как общемозговой, так и очаговой симптоматики. Динамика двигательных расстройств верхних и нижних конечностей, контралатеральных очагу поражения, представлена в таблице 2.

Таблица 2
Динамика двигательных нарушений у больных с ВМГПЛ на фоне проводимой терапии

Двигательный дефицит	Группы больных	Величина показателя, баллы	
		до лечения	после лечения
Верхний	Основная группа (n = 27)	3,66 ± 0,21	1,74 ± 0,23 P ₁₋₂ < 0,001
	Группа сравнения (n = 27)	3,37 ± 0,22	2,81 ± 0,31 P ₁₋₂ > 0,05
Нижний	Основная группа (n = 27)	3,30 ± 0,21	1,48 ± 0,15 P ₁₋₂ < 0,001
	Группа сравнения (n = 27)	3,29 ± 0,24	2,44 ± 0,24 P ₁₋₂ < 0,01

Проведенный анализ данных таблицы 2 показал, что двигательный дефицит в верхних и нижних конечностях более достоверно уменьшался у больных основной группы, получавших дополнительно к общепринятой терапии нейромидин (на 52,4 % и 55,1 % соответственно), в то время как в группе сравнения достоверно регрессировал парез только в нижних конечностях (на 26,0 %). При этом следует отметить, что в обеих группах у некоторых больных встречался диссоциированный парез, что свидетельствовало о полиморфном поражении пирамидных трактов в подкорковых структурах мозга.

Из 22 больных с левополушарными очагами поражения головного мозга у 16 (72,7 %) наблюдались нарушения речи, которые у 11 пациентов (68,7 %) были умеренными, а у 5 (31,3 %) — выраженными, с полной утратой спонтанной речи и понимания слов. Динамика афатических расстройств под воздействием комплексного лечения представлена в таблице 3.

Таблица 3
Динамика афатических расстройств у больных с ВМГПЛ на фоне проводимой терапии

Группы больных	Афатические расстройства, баллы (M ± m)	
	до лечения	после лечения
Основная группа (n = 8)	2,12 ± 0,12	1,00 ± 0,18 P ₁₋₂ < 0,001
Группа сравнения (n = 8)	2,13 ± 0,13	1,62 ± 0,18 P ₁₋₂ < 0,05

Как видно из представленных в таблице 3 показателей, статистически значимый регресс афатических нарушений был более достоверный у больных основной группы (на 52,8 %), чем группы сравнения (на 24,0 %). У большинства больных (79,1 %) сенсорные расстройства были по типу гемигипестезии в парализованных конечностях. Более грубые афферентные нарушения в виде гемиянестезии были лишь у 7 (12,9 %) пациентов. У 4 больных (8,0 %) в дебюте заболевания чувствительность была сохранена. Наиболее значительный регресс чувствительных расстройств был отмечен у больных основной группы, в отличие от группы сравнения на 17,1 %.

Кроме того, на фоне проводимой терапии с применением нейромидина наблюдалось более выраженное уменьшение бульбарных и глазодвигательных расстройств у больных с вторичным стволовым синдромом.

Оценка степени нарушения функций по шкале Рэнкина к концу острого периода заболевания также свидетельствовала о положительной динамике восстановительных процессов. В основной группе этот показатель составлял 2,25 ± 0,18, а в группе сравнения — 2,96 ± 0,25.

Сравнительные данные результатов лечения больных с ВМГПЛ основной группы и группы сравнения по изучаемым показателям представлены в таблице 4.

Представленные в таблице 4 данные свидетельствуют о более высокой эффективности лечения больных основной группы с применением нейромидина, что подтверждается достоверной положительной динамикой изучаемых показателей.

Таблица 4
Сравнительные данные результатов лечения больных с ВМГПЛ основной группы и группы сравнения

Показатель		Величина показателя (M ± m)	
		Основная группа	Группа сравнения
Сумма баллов по шкале МНвв		5,22 ± 0,45 P ₁₋₂ < 0,05	6,88 ± 0,63
Двигательный дефицит	верхний	1,74 ± 0,23 P ₁₋₂ < 0,001	2,81 ± 0,31
	нижний	1,48 ± 0,15 P ₁₋₂ < 0,001	2,44 ± 0,24
Афатические расстройства		1,00 ± 0,18 P ₁₋₂ < 0,05	1,62 ± 0,18

Таким образом, проведенное комплексное обследование больных с ВМГПЛ в остром периоде заболевания позволило выявить клиническое своеобразие двигательных и речевых расстройств и оценить их динамику на фоне комплексной терапии с применением препарата нейромидин.

Висновки

Степень вираженості рухових і мовних розладів у хворих з ВМГПЛ напряму залежить від локалізації і розмірів осередку ураження структур головного мозку.

Використання препарату нейромідин сприяє покращенню відновлення рухових порушень і підвищенню рівня самообслуговування в процесі лікування в гострому періоді ВМГПЛ.

Регрес афатических розладів у хворих з ВМГПЛ в гострому періоді захворювання більш виражений на фоні комплексної терапії з використанням препарату нейромідин.

Динаміка рухових і мовних розладів у хворих з ВМГПЛ в гострому періоді захворювання в багатьох залежить від більш ранніх реабілітаційних заходів з диференційованим використанням патогенетично обґрунтованих методів і способів лікування.

1. Белова А. Н., Щепетова О. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. — М.: Антидор. 2002. — 440 с.
2. Бурчинський С. Г. Препарат нейромідин (аміридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування // Ліки. — 2002. — № 5-6. — С. 37-42.
3. Волошин П. В., Міщенко Т. С. До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // Український вісник психоневрології. — 2002. — Т. 10, вип. 2(31). — С. 12-17.
4. Зозуля І. С., Боброва В. І. Особливості відновлення порушених функцій у хворих з мозговими інсультами // Там же. — 2000. — Т. 8, вип. 2 (24). — С. 28-30.
5. Козелькіна С.А. Клініко-комп'ютерно-томографічні сопоставлення у хворих з внутримозговими геморагіями підкоркової локалізації // Зб. наук. ст. «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики». Вип. XIV.-2005.— С. 43-50.
6. Міщенко Т. С., Перцева Т. Г., Міщенко В. Н. Сахарний діабет і цереброваскулярні захворювання // Міжнародний неврологічний журнал. — № 4. — 2005. — С. 29-34.
7. Brainin M., Olsen T. S., Chamorro A. et al. Organization of Stroke Care: Education, Referral, Emergency Management and Imaging, Stroke Units and Rehabilitation // Cerebrovascular Diseases. — 2004; 17 (suppl2): 1-14.
8. Fujii L., Takeuchi S., Sasaki O. et al. Multivariate analysis of predictor of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage // Stroke. — 1998. — Vol. 29, № 6. — P. 1160-1166.

Т. С. Міщенко¹, С. О. Козелькіна²
ДИНАМІКА ВОГНИЩЕВИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ З ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИМИ ГЕМОРАГІЯМИ ПІДКОРКОВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

¹ — Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України (Харків),

² — Запорізький державний медичний університет (Запоріжжя)

У клініці нервових хвороб ЗДМУ було проведено комплексне обстеження і лікування з використанням препарату нейромідин 54 хворих із внутрішньомозковими геморагіями підкоркової локалізації у гострому періоді захворювання. Проведено оцінку рухових і мовних розладів та їх динаміки у процесі лікування. Обґрунтовано включення в комплексне лікування препарату нейромідин, що дозволяє вірогідно підвищити його ефективність.

T. S. Mishchenko¹, S. A. Kozelkina¹
THE DYNAMICS OF FOCAL DISORDERS OF PATIENTS WITH INTRACEREBRAL HEMORRHAGES OF UNDER-CORTEX LOCALIZATION AGAINST A BACKGROUND COMPLEX TREATMENT

¹ — Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine (Kharkiv),

² — Zaporizhzhya State Medical University (Zaporizhzhya)

In the clinic of neural diseases of ZSMU the complex examination and treatment of 54 patients with intracerebral hemorrhages of under-cortex localization at acute period of disease with application of neiromidin preparation has been carried out. The assessment of motive and speech disorders and their dynamics in process of treatment has been carried out. The inclusion of neiromidin preparation in complex treatment which allows to increase reliably its efficiency has been grounded.

І. О. Парпалей, Р. В. Осадчук, М. О. Володій

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ІН'ЄКЦІЙНИХ ФОРМ НЕЙРОМІДИНА В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)

Однією з масштабних проблем сучасної неврології залишається ураження периферичної нервової системи (ПНС) та порушення рухових функцій. Це складає майже половину захворюваності серед дорослого, працездатного населення з неврологічною патологією [1, 2]. Комплексне лікування та швидке відновлення пацієнтів цієї категорії залишається актуальним і на сьогоднішній день для лікарів різних спеціальностей. Тому у світі активно продовжуються пошуки нових методів та фармакологічних засобів, здатних ефективно працювати на рівні ПНС і відновлювати порушені рухові функції.

Метою даної роботи є оцінка ефективності ін'єкційних форм НЕЙРОМІДИНА з урахуванням існуючих сьогодні схем фармакотерапії при патології ПНС.

За даними літератури нейромідин є препаратом, що поєднує у собі кілька механізмів дії [3, 4]. Він покращує проведення збудження у нервах та гладких м'язах внаслідок блокади калієвих каналів та пригнічення активності холінергаси, безпосередньо стимулює процес збудження в пресинаптичному нервовому волокні і постсинаптичних м'язових утвореннях, стимулює М-холінергаси [6, 7].

У дослідженні брали участь 36 осіб з поєднаним ураженням периферичних нервів та опорно-рухового апарату. Усім пацієнтам проведено детальне загальноклінічне, неврологічне, ортопедичне обстеження. Як об'єктивні доказові методи дослідження використовували електронейроміографію (ЕНМГ) для оцінки проведення нервових імпульсів (збудження) та палестезіометрію для оцінки стану вібраційної чутливості.

Пацієнти контрольної групи (25 осіб), які мали аналогічне ураження ПНС, отримували загальноприйнятну (базову) терапію: засоби, що покращують мікроциркуляцію, біостимулятори, вітаміни, ноотропи, нестероїдні протизапальні препарати, за необхідності — сечогінні засоби, прозерин, фізіотерапію та ЛФК. Хворі досліджуваної (основної) групи (11 осіб), отримували аналогічну терапію, за винятком прозерину, замість якого використовувався нейромідин в ін'єкційній формі. Середній вік хворих склав в контрольній групі $41,4 \pm 2,7$ років, в основній групі — $43,2 \pm 3,0$ роки.

Хворим досліджуваної групи нейромідин призначався в добовій дозі 10—20 мг в два прийоми внутрішньом'язово по 2 мл 0,5 % розчину. Трива-

лість стаціонарного курсу лікування складала 10 ± 2 дні. Хворі були обстежені під час надходження та на 9—10 день стаціонарного лікування.

Хворим контрольної групи призначався прозерин за стандартною схемою. Тривалість стаціонарного курсу лікування в середньому склала $24,4 \pm 1,4$ дні. Хворі були обстежені під час надходження та на 21—23 день стаціонарного лікування.

Серед усіх обстежених найбільша кількість хворих була з компресійно-ішемічними нейропатіями периферичних нервів (72 %), з них в 69 % — на фоні впливу вібрації, решта — з нейропатіями лицьового нерва.

Експериментальну підгрупу склали хворі з хронічними та підгострими нейропатіями компресійно-ішемічного генезу верхніх кінцівок і дисфункцією скелетних м'язів.

Такі хворі, в основному, тривалий час зазнавали значні навантаження на руки у вигляді м'язового перенапруження та вібрації. Практично усі пацієнти цієї підгрупи скаржились під час надходження до стаціонару на біль в руках різного ступеня інтенсивності, як в спокої, так і під час фізичного навантаження, на відчуття оніміння в дистальних відділах верхніх кінцівок.

Основні клінічні прояви маніфестувалися зниженням рухової функції кистей, інколи до рівня плечового суглобу, з помірним зниженням сили у відповідних м'язових групах без гіпотрофії та значних чутливих розладів. При цьому в окремих м'язах методом пальпації, крім явищ ригідності та вкорочення, виявлялися локальні болючі ущільнення у вигляді тяжів та вузлів. На рівні променево-зап'ястного суглоба у багатьох пацієнтів виявлялися локальна болючість та потовщення м'язових тканин, у кількох — початкові прояви контрактури Д'юпюїтрена. Під час інструментального обстеження у значній частині хворих були виявлені ознаки порушення провідності у дистальних відділах периферичних нервів рук та зниження вібраційної чутливості в діагностичному діапазоні частот.

Нейроміографічні та палестезіометричні ознаки патології були зумовлені порушенням провідності по товстотіліновим волокнам периферичних нервів, в основному, за рахунок порушення кровообігу та компресії нервово-судинних стовбурів у дистальних відділах верхніх кінцівок під час проходження через ложа вкорочених, ригідних м'язів та між гіпер-

трофованими м'якими тканинами, капсулами, сухожилками в ділянці суглобів. У хворих з нейропатією лицьового нерва спостерігалися каналні форми ураження та на виході з шилососцевидного отвору. Ступінь розладів м'язів був досить виражений, з формуванням класичного синдрому Белла.

Обговорюючи результати лікування Нейромідіном, слід зауважити, що період застосування ін'єкційної форми препарату в нашому випадку тривав 10 ± 2 днів у зв'язку з лікуванням хворих в умовах денного стаціонару.

Перш за все, оцінюючи суб'єктивні клінічні ознаки перебігу захворювань у хворих досліджуваної групи, слід відзначити достатньо швидкі позитивні зміни, які відзначалися самими хворими. Переважна більшість пацієнтів відзначила покращання сну, зменшення спектру та вираженості клінічних скарг, а також їх дезактуалізацію. Причому клінічне покращання відзначалося хворими вже з 4–6 днів лікування.

Однак об'єктивні показники почали змінюватися тільки з 9–10 дня. Так, у більшості хворих досліджуваної групи на початку лікування показники ЕНМГ були поза нормою, а саме: М-відповідь була низькоамплітудною, поліфазною та з подовженою тривалістю, що обумовлювалося асинхронністю проведення імпульсів по окремих аксонах внаслідок проявів мієлопатії. Під час застосування нейромідину на фоні регресу клінічної симптоматики на 9–10 день було зафіксовано покращання процесу проведення нервових імпульсів та скоротливої функції м'язів. Результати електронейроміографії достовірно ($P < 0,05$) свідчать про збільшення амплітуди максимального скорочення (інтерференцій-

на крива) — підвищилась синхронність включення та кількість задіяних моторних одиниць, зростання швидкості проведення імпульсів по периферичному нерву, покращання показників М-відповіді та зниження резидуальної латентності (табл. 1).

Крім того, результати обстеження свідчать, що показник амплітуди інтерференційної кривої (максимальне довільне/кероване скорочення м'яза) мав найбільшу кореляцію з характером клінічної картини у хворих основної групи.

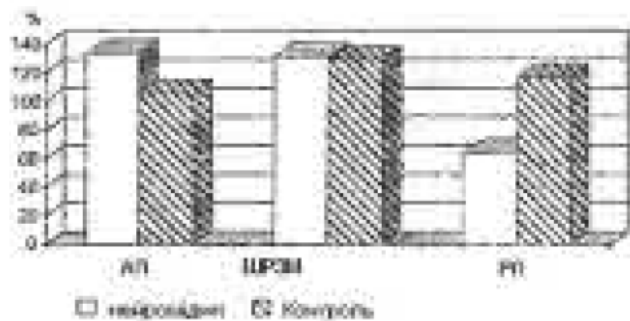
Слід зауважити, що зміни швидкості проведення імпульсу по руховим волокнам, амплітуди М-відповіді, зниження тривалості М-відповіді є об'єктивними показниками, які відображають сукупність репаративних процесів у нерві. Результати проведених досліджень показали виражене достовірне покращання функції провідності уражених нервів після курсу терапії з використанням препарату нейромідин у ін'єкціях.

З іншого боку, показник резидуальної латентності відображає стан терміналей рухових аксонів, що незалежно від стану мієлінізації аксона демонструє покращання аксональної трофіки і розглядається як позитивна прогностична ознака.

Таким чином, отримані результати лікування хворих нейромідіном переконливо свідчать про покращання трофіки у досліджуваних хворих з більш швидким відновленням функції уражених нервів.

Також було виявлено здатність нейромідину покращувати показники ЕНМГ, які були в межах відносної норми.

Дослідження вібраційної чутливості в експериментальній групі шляхом палестезіометрії на фоні застосування ін'єкційної форми нейромідину виявили покращання сприйняття пацієнтами вібрації у всіх діапазонах частот. Слід наголосити, що це покращання спостерігалось як у хворих з патологічними змінами вібраційної чутливості, так і у пацієнтів з нормальними показниками результатів палестезіометрії. Щоправда, висока достовірність результатів ($P < 0,05$) стосується лише частоти 63 Гц (табл. 2). Але, враховуючи те, що для покращання вібраційної чутливості зазвичай потрібно значно більше часу в умовах загальноприйнятої терапії, цей результат свідчить про перспективність застосування препарату нейромідин для нормалізації чутливості рецепторів.



Динаміка електронейроміографічних змін у процесі лікування в показниках АП, ШРЗМ, РЛ (у % до початкових рівнів)

Таблиця 1

Відносні зміни показників нейроміографії після лікування (в % до початкового рівня, який брали за 100 %)

Показники	У хворих під час лікування нейромідіном (n = 11)	У хворих, що одержували базисну терапію (контроль) (n = 25)
Амплітуда довільного скорочення (АП)	133,21 ± 29,78%*	105,76 ± 5,06%
Амплітуда М-відповіді (АМ)	132,94 ± 29,72%*	130,07 ± 17,06%*
Швидкість проведення моторна (ШРЗМ)	131,27 ± 29,32%*	128,46 ± 12,35%*
Тривалість М-відповіді	68,4 ± 29,4%*	—
Резидуальна латентність (РЛ)	64,07 ± 30,34%*	117,01 ± 6,31%*

Примітка: * — достовірність результатів ($P < 0,05$)

Таблица 2

*Відносні зміни показників палестезіометрії після лікування
(в % до початкового рівня)*

Частота	63 Гц	125 Гц	250 Гц
Інтенсивність	68,34 ± 29,4 %*	73,72 ± 27,82 %	78,71 ± 25,8 %

Примітка: * — достовірність результатів ($P < 0,05$)

У контрольній групі достовірного покращання результатів палестезіометрії виявлено не було.

Результати застосування ін'єкційної форми нейромідину у пацієнтів з ураженням ПНС і дисфункцією м'язового апарату, на наш погляд, виявили такі ефекти препарату, які раніше активно не обговорювались.

Під час детального аналізу клінічних проявів порушення функцій верхніх кінцівок виявилось, що вони зумовлені не лише патологією периферичних нервів. Про це свідчить регрес больових відчуттів та дисфункції м'язів не лише в дистальних відділах кінцівок (що узгоджується з патерном рівня ураження периферичного нерва), але й на топічно вищому рівні. Також у 5 пацієнтів зменшились прояви ригідності та болючисті локальних ущільнень в окремих м'язах (діагностованих у 8 із 11 осіб), які пов'язуються з функціонально-структурними змінами самої м'язової тканини внаслідок тривалих однотипних статико-динамічних навантажень.

Ці ефекти можна пояснити за рахунок впливу нейромідину на калієві канали і електропровідність біологічних мембран в цілому. Передача команди на скорочення від збудженої клітинної мембрани до міофібрил вглибину клітини має декілька етапів, ключову роль в яких виконують іони кальцію, які зберігаються в саркоплазматичному ретикулумі і вивільняються під впливом проходження потенціалу дії у мембранах ретикулуму, спричиняючи вкорочення міофібрил. Зворотне перенесення іонів кальцію кальцієвим насосом у канали саркоплазматичного ретикулуму призводить до розслаблення. Порушення нормальної роботи саме цих механізмів спричиняє стан ригідності та локальної контрактури м'язових волокон. Це обґрунтування підтверджується доведеними клінічними ефектами нейромідину на гладкі м'язи, де механізми регуля-

ції вкорочення-розслаблення міофібрил ідентичні. Додатковим аргументом можна вважати достовірне збільшення показників інтерференційної кривої (як в даному дослідженні, так і в попередніх, проведених нами) на фоні застосування нейромідину, оскільки М-відповідь відображає не лише стан периферичних нервів, але й функціональні можливості самих м'язових волокон.

Проведене дослідження дозволило дійти таких висновків.

1. Використання ін'єкційної форми препарату НЕЙРОМІДИН у лікуванні патології периферичної нервової системи на підставі результатів поглиблених клінічних та інструментальних обстежень свідчить про достовірну його ефективність і здатність позитивно моделювати функції НС, що лежать у межах відносної норми.
2. Доведена висока ефективність ін'єкційної форми нейромідину навіть в короткі строки стаціонарного лікування, що особливо важливо в клінічних ситуаціях, коли вирішальне значення має результативне відновлення на перших етапах терапії.
3. Терапевтичні ефекти нейромідину в ін'єкціях дозволяють рекомендувати його застосування в клінічній практиці усім спеціалістам, що працюють з патологією ПНС. Причому високоефективною є комбінація ін'єкційної форми нейромідину на першому етапі лікування з подальшим переведенням на таблетовану форму.
4. Аналіз отриманих результатів лікування свідчить про безпосередній терапевтичний вплив власне на самі поперечно-смугасті м'язові волокна через процеси внутрішньоклітинного розповсюдження збудження вглибину волокон поперечно-смугастих м'язів, стабілізацію, зберігання, звільнення та елімінацію в них іонів кальцію.

1. Попелянский Я. Ю. Болезни периферической нервной системы. — М. 1989.
2. Новиков А. В., Солоха О. А. Нейропатическая боль: Обзорение по материалам журнала The Lancet // Неврологический журнал. — 2000. — Т. 5. № 1. — С. 56—61.
3. Лаврецкая Э. Ф. Амиридин. Проспект. ВНИИСЭНГИ НПО «Медбиоэкономика». — М., 1995.— 22 с.
4. Применение амиридина в лечении больных с черепно-мозговой травмой: Метод. рекомендации / Под ред. проф. Т. А. Доброхотовой и соавт. — М., 2000. — 8 с.
5. Робакидзе Т. Н. Нейробиологические основы поиска средств с базовой структурой конденсированного 4-аминопиридина для лечения нарушений памяти: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — Московская обл., Старая Купавна, 1995.—35 с.
6. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. — М.: Мир. 1996.—С. 69—87.
7. Lovenstone S., Gauthier S. Management of dementia. — Martin Dunitz Ltd. 2000. — P. 145.

И. В. Даценко, С.М. Кузнецова

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОМИДИНА НА ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

*Государственное учреждение “Институт геронтологии АМН Украины”,
04114 Киев*

На основании анализа неврологического статуса, психо-эмоционального состояния, данных церебральной гемодинамики, частотно-амплитудных показателей биоэлектрической активности головного мозга изучено влияние нейромидина на функциональное состояние ЦНС у 34 больных пожилого возраста с ишемическим инсультом в реабилитационный период. Курс нейромидина улучшает церебральную гемодинамику, повышает биоэлектрическую активность головного мозга, что дает основания рекомендовать применение этого препарата в системе реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт.

К наиболее распространенным современным заболеваниями относятся неврологические, которые являются одной из основных причин инвалидности и смертности населения Украины [2,8]. За последние десять лет отмечается значительное увеличение случаев неврологической патологии в Украине: ее заболеваемость и распространенность возросли почти в 2 раза [9]. Такая тенденция к увеличению отмечается и в других странах.

В структуре сосудистых заболеваний головного мозга основное место занимают острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), являющиеся одной из наиболее частых причин инвалидности и смертности среди населения. Из 100 больных, которые перенесли инсульт, в первые 3–4 недели умирает 35–40. По данным исследователей, на 100 тыс. населения Украины приходится 600 больных с последствиями ОНМК; из них около 60 % являются инвалидами. В 1995 г. распространенность мозгового инсульта составила 269,4 на 100 тыс. населения, а за последние годы выросла в 1,14 раза; в 2004 г. в Украине она составила 308,9 на 100 тыс. населения. Вместе с тем следует отметить снижение заболеваемости ОНМК: с 335,7 на 100 тыс. населения в 1998 г. до 294,0 — в 2002 г. В 2005 г. распространенность всех форм инсульта в Украине составляла 313,7, а заболеваемость — 269,8 на 100 тыс. населения. Таким образом, в Украине за последнее десятилетие наблюдается увеличение распространенности заболеваемости цереброваскулярной патологии и острых форм цереброваскулярной болезни [9].

В системе реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, для коррекции изменений мышечного тонуса и двигательной активности используются препараты антихолинэстеразного действия, которые способствуют

усилению действия ацетилхолина, преимущественно воздействуют на периферическую нервную систему [1,13]. Особое место занимает препарат нейромидин, который блокирует калиевые каналы мембраны и ингибирует холинэстеразу, что способствует проведению импульса в нервно-мышечном синапсе, стимуляции увеличения пресинаптического выброса нейромедиатора в синаптическую щель, уменьшению его разрушения, повышению активности постсинаптической клетки [2,3,15]. Применение нейромидина является принципиально важным моментом в терапии последствий ОНМК.

Несмотря на то, что значительная часть фармакологических эффектов нейромидина может найти объяснение в указанных механизмах действия, есть основания предполагать, что к настоящему времени не все они выяснены. Клинические наблюдения, выявившие способность нейромидина восстанавливать проведение возбуждения и трофику при поражениях периферической нервной системы, а также стимулировать память при заболеваниях ЦНС, позволяют предположить, что препарат влияет и на какие-то другие важные процессы и структуры организма [9,14]. Более подробное исследование механизмов действия препарата является актуальной задачей будущего. Опыт применения нейромидина при лечении больных с различными нервно-мышечными заболеваниями показал, что наиболее важными фармакологическими эффектами препарата являются стимуляция и восстановление нервно-мышечной передачи, восстановление проведения возбуждения в периферической нервной системе, специфическое мягкое стимулирующее действие на ЦНС в сочетании с отдельными проявлениями седативного эффекта, улучшение памяти, анальгетический эффект [5, 12,16].

Длительное лечение нейромидином сопровождается несомненным клиническим эффектом. Однако, так как больным одновременно проводятся и другие назначенные ранее формы терапии, вычлнить непосредственный эффект нейромидина довольно трудно. Вместе с тем, у нескольких больных, ранее длительно и безуспешно лечившихся другими видами терапии, был отмечен четкий положительный эффект на фоне применения нейромидина, причем улучшение появилось довольно быстро — к 4–5 сут лечения. Дальнейшая динамика была более постепенной [4,6,19]. Нейромидин усиливает действие на гладкие мышцы не только ацетилхолина, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина. Препарат обладает следующими фармакологическими эффектами: стимуляция и восстановление нервно-мышечной передачи, восстановление проведения импульса в периферической нервной системе, усиление сократимости гладкомышечных органов, специфическая умеренная стимуляция ЦНС с отдельными проявлениями седативного эффекта, улучшение памяти и обучаемости, анальгезирующий и антиаритмический эффекты [7,10,11,17,18].

Целью данного исследования было изучение влияния нейромидина на структуру биологической активности головного мозга и гемодинамику у больных пожилого возраста с полушарным ишемическим инсультом.

Обследуемые и методы. Обследованы 34 больных пожилого возраста (65–70 лет), перенесших атеротромботический полушарный ишемический инсульт без выраженной сопутствующей патологии и нарушений ритма сердца (до 1 года после острого периода). В сочетании со стандартным медикаментозным лечением вводили 0,5 % раствор нейромидина по 1 мл 2 раза в день в/м в течение 10 сут, затем — по 20 мг 3 раза в день 20 сут.

Оценка механизмов влияния нейромидина на функциональное состояние ЦНС у больных ишемическим инсультом в реабилитационный период включала в себя следующие этапы:

- неврологический осмотр;
- определение состояния психоэмоциональной деятельности с помощью геронтологической шкалы депрессивности;
- индекс активности повседневной жизни (тест Бартеля);
- изучение структуры биоэлектрической активности головного мозга по результатам интегрального анализа (запись ЭЭГ на 16-канальном аппарате «НИНОН КОНДЕН», Япония);
- определение линейной скорости кровотока (ЛСК) аппаратом «Logidor 5» (Kranzbuhler, Германия) с использованием датчиков 8 Гц и 2 Гц в общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), надблоковой артерии (НБА), средней мозговой артерии (СМА), заднемозговой артерии (ЗМА), позвоночной артерии (ПА), базилярной артерии (БА), а также пульсового индекса и индекса резистентности (PI и RI, соответственно).

PI — индекс пульсации, характеризующий циркулярное сопротивление в бассейне лоцируемой артерии и рассчитываемый по формуле

$$PI = (Vs - Vd) / Vm,$$

где Vs — максимальная линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК) в точке локации, Vd — конечная диастолическая ЛСК, Vm — средняя за сердечный цикл ЛСК.

RI (индекс Пурселло) — индекс циркулярного сопротивления, рассчитываемый по формуле

$$RI = (Vs - Vd) / Vs.$$

Таблица 1

Влияние курсового лечения нейромидином на состояние стенки сосудов каротидного и вертебрально-базилярного бассейнов у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт

Артерия	Полушарие	RI		PI	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОСА	интактное	0,72 ± 0,03	0,72 ± 0,02	1,26 ± 0,06	1,35 ± 0,07
	пораженное	0,73 ± 0,02	0,73 ± 0,02	1,33 ± 0,08	1,44 ± 0,08
ВСА	интактное	0,63 ± 0,03	0,61 ± 0,0	1,16 ± 0,06	1,17 ± 0,08
	пораженное	0,65 ± 0,03	0,65 ± 0,04	1,32 ± 0,01	1,21 ± 0,06*
НБА	интактное	0,85 ± 0,01	0,75 ± 0,03*	1,36 ± 0,05	1,32 ± 0,08
	пораженное	0,68 ± 0,02	0,73 ± 0,04	1,37 ± 0,08	1,20 ± 0,08
СМА	интактное	0,55 ± 0,04	0,53 ± 0,03	0,95 ± 0,1	0,92 ± 0,1
	пораженное	0,57 ± 0,03	0,56 ± 0,03	0,96 ± 0,07	1,0 ± 0,1
ЗМА	интактное	0,59 ± 0,02	0,62 ± 0,06	0,99 ± 0,06	0,96 ± 0,07
	пораженное	0,60 ± 0,03	0,61 ± 0,04	1,05 ± 0,1	1,05 ± 0,1
ПА	интактное	0,56 ± 0,03	0,56 ± 0,03	0,98 ± 0,06	0,92 ± 0,04
	пораженное	0,49 ± 0,04	0,54 ± 0,03	0,92 ± 0,1	0,95 ± 0,05
БА		0,61 ± 0,03	0,54 ± 0,03	1,07 ± 0,1	0,94 ± 0,09

Примечание (здесь и в табл. 2): * — P < 0,05 по сравнению с данными до лечения.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием курса нейромидина статистически достоверно увеличиваются значения индекса активности повседневной жизни (индекс Бартеля) — с $80,2 \pm 3,5$ до $90,1 \pm 3,0$ ($P < 0,01$), улучшается психоэмоциональное состояние: уровень депрессивности (в баллах) до лечения — $8,72 \pm 0,03$, после лечения — $6,82 \pm 0,02$ ($P < 0,05$).

Лечение нейромидином оказывает регулирующее влияние на церебральную гемодинамику. ЛССК в сосудах каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов пораженного и интактного полушарий увеличивается, однако гемодинамический эффект более выражен в сосудах пораженного полушария. Так, под влиянием нейромидина статистически достоверно уменьшился PI в сосудах каротидного бассейна пораженного полушария (ВСА и НБА, табл. 1), увеличилась ЛССК в ВСА, НБА, СМА гомолатерального полушария и в БА (табл. 2); несколько уменьшился коэффициент асимметрии.

Анализ частотно-амплитудных показателей ЭЭГ у больных, перенесших полушарный ишемический инсульт, до и после проведения курса лечения нейромидином показал, что в общей структуре ЭЭГ дельта-интенсивность снижается преимущественно в затылочной области интактного и пораженного полушария (на 22,9 % и 23,8 %, соответственно), тета-интенсивность — в височной области (на 23,5 % и 25,1 %, соответственно) на фоне достоверного увеличения доли биоэлектрической интенсивности основного альфа-ритма в височной и центральной областях (на 44,2 % и 48,3%, соответственно) в интактном и пораженном полушариях. На ЭЭГ отмечается тенденция к увеличению частоты альфа-ритма (от 8,4 Гц до 9,2 Гц). Под влиянием курса лечения нейромидином в структуре ЭЭГ отмечается увеличение интенсивности альфа-ритма и снижение дельта- и тета-активности, более выраженные в пораженном полушарии.

Таким образом, расширение диапазона социально-бытовой активности, улучшение психоэмоционального состояния, положительная динамика биологической активности головного мозга, достоверное улучшение церебральной гемодинамики под влиянием нейромидина дают основания рекомендовать применение данного препарата (по вышеизложенной схеме) в системе реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт.

Таблица 2

Влияние курсового лечения нейромидином на ЛССК в сосудах каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, см/с

Артерия	Полушарие	До лечения	После лечения
ОСА	интактное	$79,5 \pm 6,0$	$80,1 \pm 5,0$
	пораженное	$74,4 \pm 5,5$	$77,0 \pm 5,9$
ВСА	интактное	$62,2 \pm 4,8$	$68,6 \pm 5,2$
	пораженное	$52,9 \pm 2,5$	$60,1 \pm 3,2^*$
НБА	интактное	$57,7 \pm 5,5$	$57,6 \pm 4,0$
	пораженное	$48,8 \pm 3,1$	$56,3 \pm 4,0^*$
СМА	интактное	$78,9 \pm 6,1$	$82,5 \pm 5,6$
	пораженное	$70,1 \pm 3,6$	$79,1 \pm 2,5^*$
ЗМА	интактное	$52,9 \pm 3,4$	$46,4 \pm 6,4$
	пораженное	$43,0 \pm 3,9$	$43,6 \pm 4,4$
ПА	интактное	$43,2 \pm 3,1$	$43,2 \pm 2,9$
	пораженное	$40,9 \pm 4,7$	$40,3 \pm 3,9$
БА		$45,8 \pm 2,9$	$52,1 \pm 2,1^*$

Выводы

1. У больных, перенесших атеротромботический полушарный ишемический инсульт без выраженной сопутствующей патологии и нарушений ритма сердца, под влиянием курса лечения нейромидином в сочетании со стандартным медикаментозным лечением расширяется диапазон социально-бытовой активности, улучшается психоэмоциональное состояние.
2. После курсового лечения нейромидином у больных с локализацией очага поражения в правом и левом полушариях головного мозга улучшается церебральная гемодинамика в экстракраниальных (ОСА, ВСА) и интракраниальных (СМА) сосудах каротидного бассейна ипсилатерального и гетеролатерального полушарий.
3. Нейромидин способствует реорганизации соотношений интенсивности основных ритмов ЭЭГ за счет увеличения доли альфа-ритма и снижения дельта- и тета-активности.

1. Батышева Т. Т. Комплексное лечение невралгии лицевого нерва с применением нейромидина и антиоксидантной терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2006. — № 3. — С. 21-30.
2. Виничук С. М., Черенько Т. М., Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. — Киев: ООО «Комполис», 2003. — 120 с.
3. Гехт Б. М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата // Журн. соврем. мед. — 2006. — № 7. — С. 12-18.
4. Евтушенко С. К., Голубева И. Н. Евтушенко О. С. и др. Нейромидин в терапии демиелинизирующих и аксональных полинейропатий у детей // Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых: Мат-лы междунар. науч.-практ. конф. (Донецк-Святогорск, 2-3 окт. 2003 г.). — Донецк, 2003. — С. 331-334.
5. Ефименко М. В., Евтушенко С. К., Ефименко В. Н., Гончарова Я. А. Клинические варианты и подходы к терапии острых воспалительных демиелинизирующих полинейропатий // Укр. вісник психоневрол. — 2002. — 10, № 3. — С. 9-11.
6. Козелкин А. А. Опыт применения нейромидина у больных с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительных периодах // Укр. вісник психоневрол. — 2006. — № 7. — С. 28-35.
7. Кузнецов В. В. Полушарные особенности функционального состояния центральной нервной системы у пожилых людей с ишемическим инсультом // Клин. геронтол. — 2005. — № 8. — С. 46-48.
8. Міщенко Т. С. Стан та перспективи розвитку неврологічної служби в Україні // Мат-ли наук. конф. «Фармакотерапія захворювань нервової системи» (Харків, 12-14 червня 2005 р.). — Харків, 2005. — С. 167.
9. Міщенко Т. С., Здесенко І. В. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні // Новості фармації і медицини в Україні. — 2005. — 60. — С. 5-6.
10. Степанченко А. В., Нейматов Э. М., Шаров М. Н., Давыдова Л. Н. Нейромидин при цереброваскулярных заболеваниях // Врач. — 2003. — № 5. — С. 50-51.
11. Шаров М. Н., Нейматов Э. М. Влияние нейромидина на когнитивные функции больных прогрессирующей сосудистой лейкоэнцефалопатией // Сб. науч. тр. X Нац. конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 10-15 февраля 2003 г.). — М., 2003. — С. 547.
12. Шаров М. Н., Нейматов Э. М., Давыдова Л. Н., Савушкин А. Н. Терапия когнитивных расстройств нейромидином // Сб. науч. тр. 4 Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в 21 веке» (Москва, 23-25 мая 2003 г.). — М., 2003. — С. 677-678.
13. Ay H., Koroshetz W. J., Vangel M. et al. Conversion of ischemic brain tissue into infarction increases with age // Stroke. — 2005. — 36, № 12. — P. 2632-2636.
14. Bogousslavsky J., Caplan L. Stroke syndromes. — Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2000. — 509 p.
15. Brunholz C., Claus D., Bianchi E. Central motor conduction time in diagnosis of spinal processes // Nervenarzt. — 1993. — 64, № 4. — S. 233-237.
16. Coffey C. E., Jeffrey L., Cummings M. D. Geriatric neuropsychiatry. — Washington: Amer. Psychiatr. Press, 2000. — 1000 p.
17. Gorelick P. B., Alter M. The prevention of stroke. — NY: Parthenon Publ. Group, 2002. — 266 p.
18. Guire K. F. Degenerative cervical disk disease // J. Miss. State Med. Assoc. — 1993. — 34, № 7. — P. 223-226.
19. Stroke rherapy. — Amsterdam: Elsevier Health Sci., 2001. — 300 p.

Л. А. Дзяк, А. Н. Шульга, Е. С. Цуркаленко

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМИДИНА В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Днепропетровская государственная медицинская академия (г. Днепропетровск)

По определению ВОЗ, диабетическая полинейропатия — болезнь, характеризующаяся прогрессирующей гибелью нервных волокон, приводящей к потере чувствительности, а в дальнейшем — к развитию язвы стопы [1]. По данным Американской ассоциации эндокринологов, 60 % из 13 миллионов жителей США, страдающих сахарным диабетом, имеют признаки диабетической нейропатии [2]. В России сахарным диабетом страдает около 8 миллионов человек (4,2 % населения страны) и у более чем 4,5 миллионов человек диагностирована диабетическая полинейропатия. В Украине, по данным С. Г. Кузнецова (2005), зарегистрировано 1 млн больных сахарным диабетом (или 2 % населения страны), однако, по мнению автора, истинное количество больных больше в 2—3 раза [3]. В большинстве европейских стран сахарный диабет и связанные с ним осложнения поглощают до 10 % средств национальных фондов здравоохранения.

В последние годы к практическому применению неврологам предложена следующая классификация диабетической нейропатии [4]:

1. **Центральная диабетическая нейропатия** (энцефалопатия, миелопатия).
2. **Периферическая диабетическая нейропатия:**
 - а) **дистальная симметричная нейропатия:**
 - с преимущественным поражением чувствительных нервов (сенсорная форма);
 - с преимущественным поражением двигательных нервов (моторная форма);
 - с комбинированным поражением нервов (сенсомоторная форма);
 - пароксизмальная амиотрофия.
 - б) **диффузная автономная нейропатия:**
 - сердечно-сосудистой системы;
 - желудочно-кишечного тракта;
 - мочеполовой системы;
 - других органов и систем.
 - в) **очаговая нейропатия** (черепных нервов), мононейропатия, множественная мононейропатия, полирадикулопатия, плексопатия.

Необходимо подчеркнуть, что данная классификация (как, кстати, и другие), не объясняет, являются ли отдельные синдромы, типичными для диабетической нейропатии, самостоятельными вариантами заболевания или же его различными стадиями, поэтому многие авторы считают все известные на сегодняшний день классификации диабетической нейропатии достаточно условными, тем более, что остается неясным, насколько отдельные формы нейропатии влияют на прогноз основного заболевания.

Известно, что ранняя инвалидизация и смертность больных обусловлена развитием указанных неврологических и сосудистых осложнений, патогенетически тесно связанных между собой. Поэтому ранняя диагностика, адекватная пожизненная компенсация углеводного обмена при сахарном диабете с применением современных лечебных и оздоровительных мероприятий должны иметь этиопатогенетическую направленность и являться основой стратегии на предотвращение этих грозных осложнений. Известно, что гипергликемия и недостаток инсулина являются пусковым звеном патологического каскада нарушений в нервной ткани. В настоящее время модель развития диабетической полинейропатии представляет собой сложный многостадийный процесс, включающий целый ряд патогенетических механизмов.

1. Полиоловый путь, снижение активности Na⁺/K⁺-АТФ-азы.

Персистирующая гипергликемия активизирует полиоловый путь утилизации глюкозы, что приводит к накоплению в нервной ткани сорбитола, фруктозы и активизации протеинкиназы С. Механизмы, посредством которых эти вещества могут повреждать нейроны и их отростки, до конца не ясны. Снижение содержания миоинозитола и активности Na⁺/K⁺-АТФ-азы приводит к ретенции Na, задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки, снижению числа глиальных клеток аксонов и, в конце концов, к дегенерации периферических нервов.

2. Неэнзиматическое гликозилирование белков

основано на способности глюкозы, фруктозы и галактозы вступать в реакции гликозилирования с аминокислотными группами, входящими в структуру белков, липидов и нуклеиновых кислот. Гликозилирование различных молекулярных структур нейронов способствует аксональной атрофии, нарушению аксонального транспорта, демиелинизации нейронов и, как следствие — снижению проводимости.

3. Нарушение обмена жирных кислот

в первую очередь дигомо-гамма-линоленовой и арахидоновой, ведут к нарушениям в циклооксигеназном цикле, снижению продукции вазоактивных субстанций и, в результате, к ослаблению эндоневрального кровотока.

4. Нарушение нейротрофики

обусловленное нарушением синтеза нейротрофных факторов и их рецепторов.

5. Оксидантный стресс

Избыточное образование свободных радикалов ведет к нарушению энергетического обмена и развитию эндоневральной гипоксии (рис. 1) [5].



Рис. Патогенез диабетической полинейропатии (по Sima A. A. F., Sugimoto K., 1999)

Формирующиеся метаболические нарушения ведут к развитию функциональных изменений и нейрофизиологических отклонений. Прогрессирование процесса ведет к нейрональному апоптозу и формированию тяжелых структурных изменений нейронов. Учитывая, что большинство вышеперечисленных патологических процессов приводят к снижению проводимости в демиелинизированных нервных волокнах (моторных, сенсорных и вегетативных) (см. рис. 1), улучшение синаптической передачи в комплексной терапии диабетической нейропатии является одним из важнейших направлений в лечении данной категории больных.

В последние несколько лет значительно возрос интерес исследователей к препаратам комплексного действия, влияющим на различные стороны нейромедиаторных процессов. Одним из таких препаратов является нейромидин (действующее вещество ипидакрин) производства АО Олайнский химико-фармацевтический завод («Олайнфарм», Латвия), в основе действия которого лежит сочетание двух молекулярных механизмов — блокада проницаемости мембраны для ионов K^+ и ингибирование активности холинэстеразы [6].

Препарат нейромидин имеет универсальный нейрональный механизм действия:

- позволяет целенаправленно регулировать разносторонние медиаторные процессы;
- обладает полисинаптическим действием, то есть оказывает влияние как на пре- так и на постсинаптические звенья передачи импульса;
- способствует усилению проводимости нервного волокна, причем влияет в терапевтических дозах лишь при ослаблении либо угнетении функции нервной или мышечной систем;
- фармакологические эффекты реализуются путем физиологических/природных механизмов коррекции нейрональных нарушений;

- с влиянием ипидакрина на проницаемость мембран для ионов Na^+ можно связать его седативные и анальгезирующие свойства [7].

Таким образом, с учетом патогенетических механизмов, развития диабетической нейропатии, а также фармакологических возможностей препарата нейромидин, возможно его применение при клинических проявлениях диабетической нейропатии.

Целью работы явилась оценка терапевтической эффективности препарата нейромидин в комплексном лечении больных с синдромом диабетической полинейропатии с комбинированным поражением чувствительных, двигательных и вегетативных нервов.

Проведен анализ результатов лечения 80 больных сахарным диабетом с клиническими проявлениями диабетической полинейропатии. В исследование были включены 25 пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 55 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Диагноз диабетической полинейропатии устанавливался на основании сбора анамнеза, жалоб, данных объективного обследования и электромиографии. Женщин было 62 %, мужчин 38 %. Возраст больных был от 25 до 62 лет, средний возраст мужчин $44 \pm 4,5$ года, женщин — $46 \pm 5,1$ года. Вышеуказанная основная группа больных (80 человек) была поровну поделена на группу А, в которую вошли 12 пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 28 — с сахарным диабетом 2 типа (40 человек), которые в комплексном лечении получали 1 мл 1,5 % раствора нейромидина внутримышечно 2 раза в день в течение 3 недель, и группу В, в которую были включены 13 пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 27 — с сахарным диабетом 2 типа (40 человек), получавших в базисной терапии 1 мл 0,5 % раствора нейромидина внутримышечно 2 раза в день также в течение 3 недель. Кроме того, в исследование была включена контрольная группа больных с диабетической полинейропатией — группа С (20 человек: 6 пациентов с сахарным диабе-

том 1 типа и 14 — 2 типа), которые на фоне комплексной терапии получали препарат прозерин 1,0 мл 0,05 % раствора подкожно 2 раза в день в течение 3 недель. Исследуемые и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести заболевания.

Учитывая противопоказания к применению препарата нейромидин, больных с эпилепсией, экстрапирамидными нарушениями, гиперкинезами, стенокардией, выраженной брадикардией, бронхиальной астмой, вестибулярными нарушениями, повышенной чувствительностью к препарату в исследование не включали.

Всем больным было проведено исследование неврологического статуса, включавшее оценку тактильной, болевой, температурной чувствительности, исследование мышечной силы, сухожильных рефлексов, интенсивность болевого синдрома.

Состояние чувствительной сферы (изменения поверхностной чувствительности) оценивали по 5-балльной шкале, позволяющей дифференцировать тяжесть сенсорных нарушений [8].

Число баллов	Выраженность нарушений поверхностной чувствительности
0	Отсутствие чувствительности
1	Грубые нарушения чувствительности
2	Выраженные нарушения чувствительности
3	Незначительная гипестезия
4	Нормальная чувствительность

Состояние двигательной активности (мышечная сила) оценивали по 5-балльной шкале [6].

Число баллов	Мышечная сила
0	Плегия
1	Визуально или пальпаторно определяется сокращение мышц
2	Активные движения, которые не могут противостоять гравитационной силе
3	Активные движения, которые могут противостоять гравитационной силе
4	Активные движения в полном объеме, которые могут противостоять умеренному сопротивлению
5	Активные движения в полном объеме, которые могут противостоять сильному сопротивлению

Выраженность болевого синдрома изучали с использованием балльной оценки следующих признаков [7]:

Число баллов	Оценка признаков боли
0	Выраженная боль в покое, требующая применения анальгетиков
1	Боль в покое, не требующая применения анальгетиков
2	Выраженная боль при малейшей физической нагрузке, необходим прием анальгетиков
3	Легкая боль при нагрузке, не требующая применения анальгетиков
4	Легкая боль при значительной физической нагрузке
5	Отсутствие боли

Электромиографическое исследование включало изучение следующих показателей:

- скорость проведения импульсов по сенсорным волокнам (СРВС);
- скорости проведения импульса по двигательным волокнам (СРВМ);
- М-ответ с мышцы;
- Н-рефлекс;
- амплитуда произвольного мышечного сокращения.

Исследовали двигательные нервы (n. peroneus и n. tibialis) и сенсорный нерв (n. suralis).

Исследование в запланированном режиме закончили все пациенты. Результаты лечения анализировали с учетом динамики изучаемых неврологических нарушений и данных ЭМГ— исследований.

Динамика выраженности болевого синдрома в выделенных группах представлена в таблице 1.

Таблица 1

Динамика выраженности болевого синдрома под влиянием лечения

Группа больных	Выраженность болевого синдрома, баллов (M±m)	
	до лечения	после лечения
A	4,2 ± 0,35	4,8 ± 0,2
B	4,3 ± 0,18	4,6 ± 0,28
C	4,3 ± 0,26	4,3 ± 0,29

Установлено уменьшение болевого синдрома в группах, получавших нейромидин (группы А и В), однако разница данных показателей в обеих группах была статистически недостоверна (p > 0,05). В группе С значимых изменений отмечено не было.

Характер выраженности нарушений поверхностной чувствительности представлен в таблице 2.

Таблица 2

Динамика выраженности нарушений поверхностной чувствительности у пациентов под влиянием лечения

Группа больных	Шкала выраженности нарушений поверхностной чувствительности, баллов (M ± m)	
	до лечения	после лечения
A	1,8 ± 0,26	3,2 ± 0,32*
B	1,9 ± 0,3	2,7 ± 0,19*
C	1,8 ± 0,1	2,2 ± 0,19

При динамической оценке показателей, характеризующих степень выраженности сенсорных нарушений, улучшение было отмечено во всех группах. Однако при статистической обработке данных, полученных в результате исследования, в группе С разница показателей до и после лечения не была достоверной. В группах А и В отмечена высокая степень достоверности (p < 0,01). При сравнении показателей поверхностной чувствительности после лечения нейромидином была получена достоверная разница между группами А и В (p < 0,05).

Динамика выраженности двигательных нарушений в изучаемых группах представлена в таблице 3.

Таблица 3

Динамика выраженности двигательных нарушений у пациентов под влиянием лечения

Группа больных	Шкала двигательных нарушений, баллов (M ± m)	
	до лечения	после лечения
A	3,3 ± 0,12	4,5 ± 0,1*
B	3,4 ± 0,17	4,1 ± 0,29*
C	3,4 ± 0,16	3,7 ± 0,25

В результате лечения улучшение двигательных функций было отмечено во всех группах больных. В группах А и В показатели, характеризующие состояние двигательных функций, имели статистически достоверное различие до и после лечения ($p < 0,05$). В группе С, несмотря на наметившуюся положительную динамику, статистически достоверных различий получено не было. При сравнении состояния двигательных нарушений после лечения в группе больных, принимавших 1,5 % раствор нейромидина (группа А) и в группе больных, принимавших 0,5 % раствор нейромидина (группа В), улучшение двигательной функции в группе А было достоверно выше, чем в группе В ($p < 0,01$).

В группе больных, принимавших 1,5 % раствор нейромидина, отмечено более значимое, чем в группах В и С, увеличение скорости проведения импульса по сенсорным и моторным волокнам, и отмечено наиболее существенное увеличение амплитуды произвольного сокращения исследуемых мышц (рис. 2).

Проведенное исследование позволило выявить достоверное улучшение функций нервной проводимости, улучшение поверхностной чувствительности и уменьшение двигательного дефицита при парентеральном применении препарата нейромидин в комплексном лечении больных с диабетической полинейропатией. Указанные изменения носили дозозависимый характер, значимо больший положительный эффект был получен при применении 1 мл 1,5% раствора нейромидина 2 раза в день.

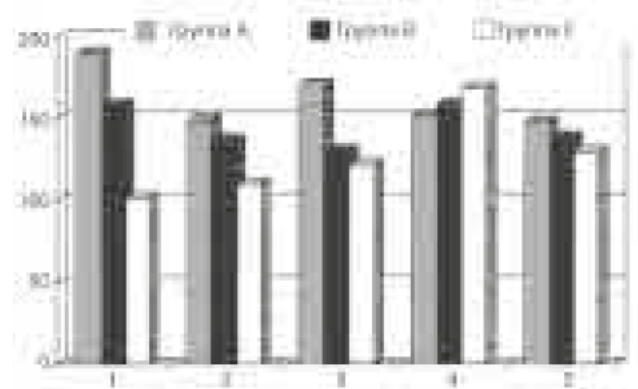


Рис. 2. Динамика показателей электромиографии до и после лечения (% по отношению к исходному уровню)

- 1 — скорость проведения импульсов по сенсорным волокнам;
- 2 — скорости проведения импульса по двигательным волокнам;
- 3 — M-ответ с мышцы;
- 4 — H-рефлекс;
- 5 — амплитуда произвольного мышечного сокращения

Побочные эффекты при применении препарата нейромидин отмечены не были.

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы.

1. Препарат нейромидин может быть использован в лечении диабетических полинейропатий.
2. Отмечено достоверное положительное влияние препарата на чувствительные и двигательные нарушения у больных с диабетическими полинейропатиями.
3. Препарат нейромидин оказывает умеренный анальгетический эффект.
4. Полученные в ходе исследования данные позволяют рекомендовать 1,5 % раствор нейромидина в дозе 1 мл 2 раза в сутки в комплексном лечении диабетических полинейропатий.

1. Boulton A. J. M., Malik R. A. Diabetic neuropathy // Med. Clin. N. Am. — 1998; 82: 909—29.
2. Sima A. A. R, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update // Diabetologia. — 1999; 42: 773—8.
3. Кузнецов С. Г. и соавт. Профилактика осложнений сахарного диабета // Новые медицинские технологии. — 2005. — № 4. — С. 10—11.
4. Thomas P.K. Classification of the diabetic neuropathies. Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries F.A.E, Low P.A., Ziegler D. Eds. — Stuttgart, Thieme, 2003. — P. 175—177.
5. Sima A. A. F., Thomas P. K. et al. Diabetic neuropathies // Diabetologia. — 1997; 40 (Suppl. 1). — P. 74—77
6. Дзяк Л. А., Зорин Н. А., Кириченко А. Г. и др. Результаты комплексного лечения больных с радикулопатией и радикуло-ишемией, обусловленными патологией межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника, с включением препарата нейромидин // Український нейрохірургічний журнал. — 2004. — №4.— С. 98—101
7. Бурчинський С. Г. Препарат нейромідин (аміридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування // Ліки. — 2002. — № 5—6. — С. 10— 11.
8. Полищук Н. Е. и соавт. Анализ результатов хирургического лечения больных в зависимости от локализации грыж поясничных межпозвоночных дисков // Український нейрохірургічний журнал. — 2002. — № 4 (20). — С. 82—89.

Строков И.А., Зиновьева О.Е., Баринов А.Н., Ахмеджанова П.Т., Яхно Н.Н.

НЕЙРОМИДИН В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Кафедра нервных болезней ММА им. И.М.Сеченова

Диабетическая полиневропатия (ДПН) — одно из поздних осложнений сахарного диабета (СД), развивается в различные сроки практически у всех больных СД и является в связи с большой распространенностью серьезной медицинской и социально-экономической проблемой, которой уделяется большое внимание [15, 31]. Лечение ДПН основано на современных представлениях о биохимических и молекулярных механизмах формирования патологии периферических нервов в условиях гипергликемии [26]. Патогенетическая терапия ДПН включает оптимизацию контроля СД, использование антиоксидантов (альфа-липоевая кислота, танакан), антигипоксантов (актовегин) и жирорастворимых тиаминов (бенфотиамин) [1,21,22]. Симптоматическое лечение применяется в случае формирования при ДПН болевого синдрома и включает использование антидепрессантов или антиконвульсантов.

При разработке новых фармакологических подходов к лечению ДПН основное внимание уделяется препаратам, которые действуют на отдельные звенья патогенеза ДПН: блокаторам альдозоредуктазы, протеинкиназы С, образования конечных продуктов избыточного гликирования, гамма-линоленовой кислоте. При этом из поля зрения исследователей практически исчезла возможность прямого влияния на регенеративно-реиннервационные процессы в пораженных при СД нервах. Вероятно, это связано с тем, что улучшение функционального состояния нерва и его структурная регенерация ожидаются при действии фармакологических препаратов на молекулярные механизмы, лежащие в основе развития ДПН.

Наличие регенерации периферических нервов при ДПН было показано в эксперименте у крыс со стрептозотоциновым СД и при биопсии нервов человека. При изучении биоптатов периферических нервов больных СД наблюдали аксональную дегенерацию и регенерацию, а также демиелинизацию и ремиелинизацию с образованием «луковичных» утолщений и аксоглиальным разъединением, как в двигательных, так и чувствительных нервах [28]. Показано наличие регенеративного спраутинга в афферентных тонких волокнах.

Электромиографическое (ЭМГ) тестирование показывает наличие укрупненных потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ), увеличение плотности мышечных волокон и увеличение длительности джиттер-феномена в мышцах больных с ДПН, что свидетельствует о наличии пере-

стройки ПДДЕ в результате регенеративной реиннервации [8, 25]. Анализ ЭМГ показателей на фоне улучшения гликемического контроля или проведения патогенетического лечения показывает возможность регенерации как миелиновой оболочки, так и осевых цилиндров [34]. Вместе с тем, процессы регенерации нервных волокон при ДПН нарушены, что было показано в экспериментах с раздавливанием или перерезкой нервных волокон: эти процессы были задержаны во времени у ВВЛУ крыс с СД по сравнению с контролем, что, возможно, связано с недостаточной экспрессией нейротрофических факторов и их рецепторов [32]. Попытка лечения ДПН человеческим рекомбинантным фактором роста нерва успехом не увенчалась, частично из-за возникновения выраженного болевого синдрома, обусловленного повышенным синтезом субстанции Р [33].

Традиционно для активации процессов регенерации и реиннервации в нервной системе используются антихолинэстеразные (АХЭ) препараты, причем не только при заболеваниях периферической нервной системы (прозерин, оксазил, калимин), но и ЦНС (галантамин, ривастигмин) [3, 13]. Для стимуляции процессов регенерации и реиннервации в периферической нервной системе возможно также использование производных 4-аминопиридина, которые более мягко улучшают передачу возбуждения в холинергических синапсах, действуя как блокаторы ацетилхолинэстеразы и облегчая выделение медиатора на пресинаптическом уровне. Вместе с тем, их применение лимитируется побочными эффектами, в частности эпилептогенным действием.

В проведенном пилотном исследовании была изучена эффективность и безопасность препарата из группы производных ряда 2,3-замещенных — 5Н1 — пиридина при ДПН. Препарат «Амиридин» (МНН — Ипидакрин), торговое название — «Нейромидин», по механизмам действия близок к 4-аминопиридину, но имеет менее выраженные побочные эффекты.

Пациенты и методы исследования

Обследовано 48 больных, 35 мужчин и 13 женщин, страдающих СД 1 и 2 типов, с диагнозом дистальная симметричная сенсорно-моторная диабетическая полиневропатия 2a и 2b стадии в соответствии с классификацией P.J. Dyck [27]. Больные были разделены на 2 группы: 1) основная группа лечения включала 29 больных СД (6 пациентов с 1

типом СД, 23 пациента со 2 типом СД), 17 мужчин и 12 женщин, средний возраст составлял $57,48 \pm 2,44$ лет ($M \pm m$), средняя длительность СД — $14,10 \pm 1,64$ лет, средняя длительность ДПН — $5,33 \pm 0,83$ лет, средний HbA1c $-8,20 \pm 0,22$ %; 2) группа контроля включала 19 больных СД (7 пациентов с 1 типом СД, 12 пациентов со 2 типом СД), 13 мужчин и 6 женщин, средний возраст был $52,89 \pm 3,63$ лет, средняя длительность СД — $12,95 \pm 2,58$ лет, средняя длительность ДПН — $4,26 \pm 1,10$ лет, средний HbA1c $-8,48 \pm 0,24$ %. Другие осложнения СД наблюдались в равной степени в обеих группах: в группе лечения ретинопатия выявлена в 26% случаев, нефропатия — в 49% случаев, в группе контроля — в 26% и 47% случаев соответственно.

Больные основной группы получали нейромидин в таблетках по 20 мг 3 раза в день после приема пищи в течение 6 недель. Такой выбор дозы применяемого препарата базировался на данных ранее проведенных исследований [20,14]. Больные контрольной группы не получали патогенетической или симптоматической терапии ДПН в течение 6 недель наблюдения. Терапия СД в период исследования у всех больных не менялась. Протокол исследования предусматривал 5 визитов больных. Негативную невропатическую симптоматику и ЭМГ характеристики состояния периферических нервов тестировали на первом и заключительном визитах, а позитивную невропатическую симптоматику оценивали на всех пяти визитах, как и наличие нежелательных явлений. На последнем визите проводили также оценку эффективности и переносимости препарата по мнению врача и пациента.

В качестве критериев оценки эффективности препарата использовались: 1) для оценки выраженности негативной невропатической симптоматики (снижения силы мышц ног, коленного и ахиллового рефлексов, чувствительности на стопах) — шкала невропатических нарушений в ногах (Neuropathy Impairment Score Low Limbs (NISLL) [17]; 2) для оценки позитивной невропатической симптоматики (жалобы больных) и стимулозависимой боли модифицированная шкала невропатических симптомов (Neuropathy Total Symptom Score (NTSS-9)); 3) для оценки функционального состояния периферических нервов ног — стимуляционная ЭМГ. В шкале NTSS-9 к симптомам, включаемым в шкалу TSS, — стреляющая боль, жжение, онемение, парестезии [35], были добавлены ноющая боль, зябкость, крампи, статическая гипералгезия и аллодиния. Таким образом, шкала была расширена за счет других сенсорных симптомов, характерных для ДПН, и стимулозависимых болевых симптомов. Стимуляционную ЭМГ проводили на электромиографе фирмы МБН (Москва, Россия) с использованием стандартных методик тестирования амплитуды М-ответов, резидуальной латенции и скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным нервам (n.tibialis, n.peroneus) и амплитуды сенсорного (S) ответа и СРВ для чувствительного нерва (n.suralis).

Для оценки выраженности вегетативных нарушений до и после лечения использовали опросник вегетативной дисфункции А.М.Вейна [6]. Для оценки эмоционального состояния до и после лечения проводили тестирование по шкале Бека.

Безопасность и переносимость препарата оценивали по состоянию жизненно важных функций (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и частоте нежелательных явлений. К последним относили любые патологические симптомы, которые появлялись на фоне лечения препаратом.

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с помощью статистического пакета SPSS-13 методами параметрической (Т-критерий Стьюдента) и непараметрической статистики (X² критерий, U-критерий Уилкоксона). По всем статистическим тестам достоверными принимали различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты

Первоначально в исследование были включены 40 пациентов в основную группу и 20 пациентов в группу контроля. По одному больному из каждой группы выбыли: из основной группы в связи с развитием острого холецистита, из группы контроля в связи с развитием панических атак.

Анализ динамики позитивной и негативной невропатической симптоматики показал их уменьшение в обеих группах больных, а при ЭМГ исследовании отмечено улучшение показателей функции периферических нервов только в основной группе.

Позитивная невропатическая симптоматика. Сумма баллов по шкале NTSS-9 в основной группе при первом визите составила $11,52 \pm 0,99$ баллов, после лечения нейромидином — $8,76 \pm 0,88$ баллов ($p < 0,05$). В группе контроля сумма баллов по шкале NTSS-9 до начала лечения составляла $10,85 \pm 1,36$ баллов, а через 6 недель — $9,39 \pm 1,38$ баллов ($p > 0,05$). Разница в сумме баллов по шкале NTSS-9 до и после лечения составляла в основной группе $2,75 \pm 0,59$ баллов, а в группе контроля — $1,45 \pm 0,53$ баллов ($p < 0,05$) (рис. 1) Баллы по шкале NTSS-9 оставались без изменений или увеличивались, что свидетельствовало об ухудшении, у 6 больных в обеих группах. Баллы уменьшались, что свидетельствовало об улучшении, на величину до 2 баллов включительно, у 7 больных в основной группе и у 10 больных группы контроля. Уменьшение баллов на величину более 2 баллов отмечено у 16 больных основной группы (58,6%) и у 3 больных группы контроля (10,5%). Средние значения баллов по отдельным симптомам, включенным в шкалу NTSS-9, уменьшались в основной группе и в группе контроля. Сопоставление динамики отдельных симптомов в группе лечения и в группе контроля показало, что достоверная разница ($p < 0,05$) отмечена между группами в отношении парестезии, зябкости и крампи, которые более значительно уменьшались в основной группе.

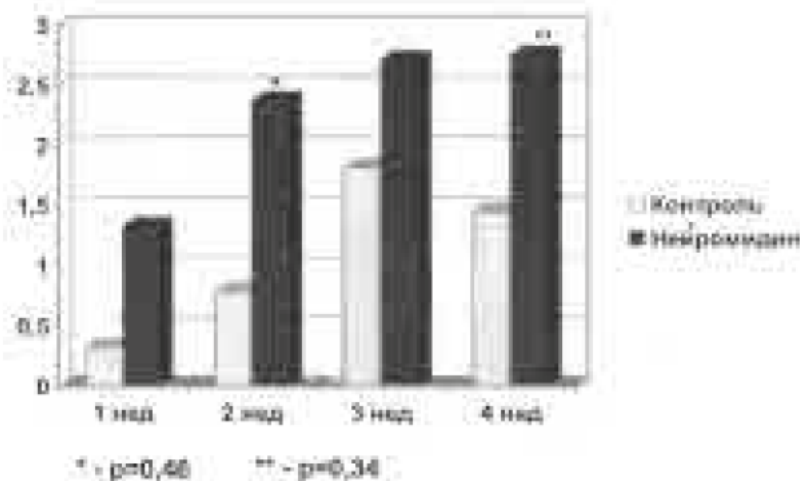


Рис. 1. Динамика изменений баллов (Л) по шкале NTSS-9

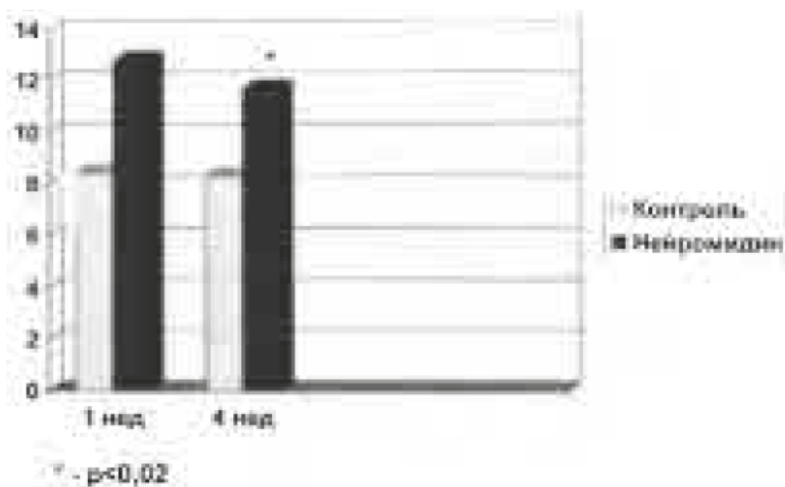


Рис. 2. Динамика суммы баллов по шкале NISS LL

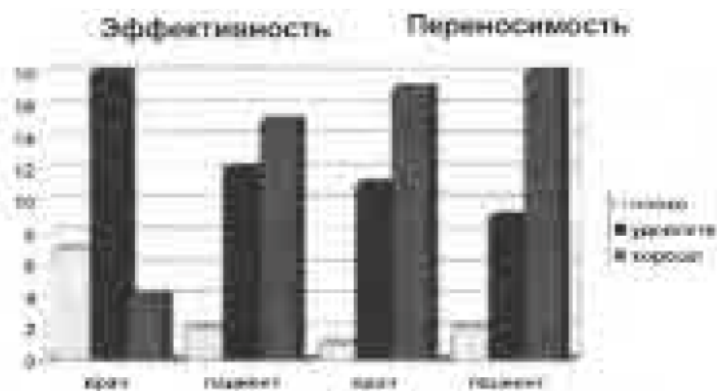


Рис. 3. Оценка эффективности и безопасности лечения нейролептиком врачами и пациентами

Негативная невропатическая симптоматика. В основной группе сумма баллов по шкале NISLL до начала терапии нейролептиком составляла $12,76 \pm 1,55$ баллов, после окончания лечения — $11,66 \pm 1,33$ баллов ($p < 0,05$). В группе контроля динамики баллов по шкале NISLL не отмечено: до начала лечения $8,42 \pm 1,46$ баллов, после лечения — $8,32 \pm 1,48$ баллов. Разница в сумме баллов по шкале NISLL до и после лечения составляла в группе

лечения $1,10 \pm 0,41$ баллов, а в группе контроля — $0,11 \pm 0,19$ баллов (рис. 2). Снижение суммы баллов по шкале NISLL на 2 балла и более отмечено у 13 больных основной группы и только у 1 больного в группе контроля.

ЭМГ-характеристики. Существенной динамики ЭМГ показателей состояния двигательных и чувствительных нервов в обеих группах не отмечено, за исключением достоверного увеличения амплитуды М-ответа малоберцового нерва ($3,13 \pm 0,46$ мВ до лечения и $3,83 \pm 0,4$ после лечения $p < 0,05$) в основной группе.

По шкале вегетативной дисфункции не произошло достоверной динамики в обеих обследованных группах. В основной группе до начала терапии нейролептиком средний балл составлял $6,21 \pm 0,52$ баллов, после лечения — $5,47 \pm 0,68$ баллов. В группе контроля до начала лечения средний балл составлял $6,07 \pm 0,58$ баллов, после лечения — $5,58 \pm 0,70$ баллов. Не отмечено влияния нейролептиков на АД и ЧСС. В основной группе систолическое АД до лечения составило $134,60 \pm 2,59$ мм рт ст, диастолическое АД — $84,62 \pm 1,55$ мм рт ст, после окончания лечения — $140,69 \pm 3,60$ мм рт ст и $87,59 \pm 1,18$ мм рт ст соответственно. В этой группе ЧСС исходно составляла $73,45 \pm 1,31$ уд/мин, после лечения — $73,31 \pm 1,29$ уд/мин.

По шкале Бека до начала лечения в обеих группах средний балл соответствовал легкой депрессии и разницы между группами не было ($14,60 \pm 1,60$ баллов — в основной группе и $12,05 \pm 2,10$ баллов — в группе контроля). По окончании лечения в обеих группах сохранялась субдепрессия и не было различия в степени снижения выраженности эмоциональных нарушений между группами ($12,90 \pm 1,70$ баллов — основная группа и $11,40 \pm 2,00$ баллов — группа контроля).

Оценка врачом и пациентом эффективности лечения. В основной группе по оценке врача плохой эффект или его отсутствие было у 7 больных, хороший эффект у 17 больных и отличный эффект у 4 больных. В этой группе по оценке пациентов плохой эффект или его отсутствие было у 2 больных, хороший эффект у 12 больных и отличный эффект у 15 больных (рис. 3).

Переносимость исследуемого препарата. В большинстве случаев переносимость нейролептиков была удовлетворительной. У одного больного в основной группе развился приступ острого холецистита, но это,

возможно, не связано с приемом препарата. У 7 пациентов в начале терапии нейромидином отмечались диспептические явления, которые регрессировали самостоятельно и не потребовали прекращения терапии. По оценке врача, в основной группе переносимость препарата была плохой у одного больного, хорошей — у 11 пациентов и отличной — у 17 больных. По оценке пациентов основной группы, переносимость нейромидина была плохой у 2 больных, хорошей — у 9 больных и отличной — у 18 больных.

Обсуждение результатов

Нейромидин, препарат близкий к группе аминопиридинов, обладает отчетливым, хотя и слабым (в 60-100 меньшим, чем неостигмин и физостигмин) антихолинэстеразным эффектом. Попытки использовать этот эффект нейромидина для монотерапии при миастении успехом не увенчались, так как он заметно уступал классическим АХЭ-препаратам [7]. Другим механизмом действия нейромидина является блокирование калиевых каналов нервной терминали. Это приводит к продлению фазы реполяризации и увеличению вхождения ионов Ca^{++} в пресинаптическую терминаль, что улучшает высвобождение ацетилхолина и облегчает передачу возбуждения через холинергические синапсы. Такой механизм действия препарата используют при лечении миастенического синдрома Ламберта-Итона, когда основной причиной патологии холинергических синапсов является нарушение выделения АХ из пресинаптической терминали [16]. При денервации, обусловленной поражением периферических нервов, может нарушаться нервно-мышечная передача, становясь неэффективной в «старых» разрушающихся синапсах и во вновь образующихся в результате спрутинга «новых» синапсах. Это может объяснять эффективность нейромидина при периферических денервационно-реиннервационных процессах. Нейромидин используют также для лечения нарушений когнитивных функций, в основе которых лежит недостаточность холинергических влияний. Показана эффективность нейромидина при лечении сенильной деменции альцгеймеровского типа [5] и мультиинфарктной деменции [4].

Способность нейромидина оказывать действие на м-холинергические синапсы и дополнительно к этому блокировать калиевые каналы аксолеммы, причем преимущественно так называемый задержанный калиевый ток, в сочетании со слабым блокирующим действием на натриевые каналы, предопределило применение препарата для лечения заболеваний периферической нервной системы [7]. При ЭМГ исследовании периферических нервов у 15 больных с моно- и полиневропатиями отмечено увеличение амплитуды М-ответов, уменьшение терминальной латенции и увеличение амплитуды и длительности ПДДЕ на фоне лечения нейромидином, что свидетельствовало об увеличении эффективности реиннервации [16]. Близкие результаты получены при лечении нейромидином 40 больных с

невропатиями лучевого нерва, радикулоишемиями и полиневропатиями [15]. Лечение нейромидином невропатии лицевого нерва у 26 больных привело к более быстрому восстановлению функции лицевой мускулатуры и уменьшению вероятности формирования контрактур лицевых мышц, причем активизация реиннервации у этой группы больных подтверждена ЭМГ обследованием [2]. При лечении 36 подростков с периферическими невропатиями нейромидином в дозе 60 мг отмечены клиническое и ЭМГ улучшение состояния при хорошей переносимости препарата [20]. В другом исследовании при лечении 35 детей с невропатиями нейромидином в дозе от 5 мг 2 раза в сутки (возраст 2-5 лет) до 60 мг (возраст старше 12 лет) отмечена положительная динамика двигательных и сенсорных нарушений, подтверждаемая улучшением ЭМГ показателей [12]. Невозможность проведения мета-анализа этих исследований связана с тем, что в группы для лечения включались больные с различными по этиологии невропатиями. В этой связи проведение детального изучения эффективности нейромидина при конкретной форме полиневропатии представлялось своевременным и актуальным.

Дистальная симметричная сенсорно-моторная диабетическая полиневропатия — один из наиболее широко распространенных вариантов приобретенных полиневропатий, что связано с большим числом больных СД [10]. При ДПН проведено большое количество исследований по оценке клинического эффекта препаратов различных фармакологических групп, в которых в качестве основных критериев использовались шкалы TSS, NISSLL и результаты ЭМГ тестирования [34, 35]. В настоящем исследовании шкала TSS была расширена, что позволило оценить влияние нейромидина на большее число спонтанных и стимулозависимых сенсорных симптомов. В основной группе уменьшалась выраженность всех сенсорных симптомов, причем наиболее значительно — парестезии (3,66 балла против 1,39 в группе контроля), крампи (3,66 балла против 2,02 в группе контроля), стреляющей боли (3,29 балла против 2,48 в группе контроля). Интересно, что уменьшение крампи отмечено и в других исследованиях эффективности нейромидина [7]. Действие нейромидина на сенсорные симптомы связано, видимо, с его блокированием калиевых и частично натриевых каналов. Известно, что препараты, вызывающие блокирование или активацию ионных каналов аксолеммы и нейрональных мембран широко используются для лечения болевых синдромов [30]. При изучении эффекта у больных ДПН габапентина, одним из механизмов действия которого является блокирование натриевых каналов, выявлено уменьшение не только болевых, но и других сенсорных симптомов [29]. Регресс болевых ощущений получен в исследованиях по изучению влияния нейромидина на болевой синдром при радикулярном поражении поясничной локализации [9, 14]. Нейромидин за счет удлинения периода реполяризации мембраны аксонов, видимо,

способен блокировать эктопическое очаги возбуждения и эфapticкую передачу возбуждения, которые являются причиной формирования боли, парестезии и крампи. В определенной степени это подтверждается антиаритмическим эффектом нейромидина [19]. Недостатком оценки эффекта фармакологических препаратов на основании шкал тестирующих выраженность позитивной невропатической симптоматики является их плацебозависимость. В этой связи важно улучшение клинического состояния больных по шкалам, которые оценивают неврологический дефицит и являются плацебонезависимыми [17].

Использование шкалы NISLL (оценки силы мышц, рефлексов и чувствительности в ногах) позволяет получить объективные данные об улучшении функции периферических нервов при полиневропатиях. Эта шкала использовалась для оценки неврологического дефицита в большинстве современных исследований по изучению эффективности фармакологических препаратов при ДПН [34]. В шкалу включена оценка состояния силы проксимальных мышц и коленных рефлексов, что важно, так как при ДПН имеется тенденция к постепенному развитию поражения нервов в проксимальном направлении [11]. В настоящем исследовании симптомы ДПН, выявляемые при клиническом осмотре, достоверно уменьшались в основной группе и не менялись в группе контроля. Близкие данные получены при лечении ДПН тиоктовой кислоты [23].

ЭМГ изменения в виде увеличения амплитуды М-ответа, уменьшения латенции и увеличения СРВ ранее описаны при лечении нейромидином заболеваний периферической нервной системы [2,7]. В настоящем исследовании получено достоверное улучшение только одного показателя — амплитуды М-ответа при стимуляции *p. peroneus*, что указывает на активизацию процессов реиннервации. Возможно, столь скромное улучшение ЭМГ показателей обусловлено малым временем приема препарата. Улучшение только по клиническим шкалам TSS и NISLL, при отсутствии достоверных изменений ЭМГ показателей отмечено в таких известных исследованиях эффективности тиоктовой кислоты при 3-недельном лечении ДПН как ALADIN и SYDNEY [23,34]. С другой стороны при исследо-

вании эффективности лечения танаканом больных ДПН в течение 8 недель клиническое улучшение было подтверждено ЭМГ динамикой [18]. Таким образом, можно предположить, что причина диссоциации между клиническим эффектом и ЭМГ данными в настоящем исследовании связана с коротким временем приема препарата. Улучшение одного из ЭМГ показателей подтверждает такую возможность.

Не отмечено влияния нейромидина на АД и ЧСС, а нежелательные явления в виде диспепсии были не тяжелыми и кратковременными. Анализ литературы по клиническому применению нейромидина показывает, что при его приеме не наблюдается побочных эффектов, обусловленных действием на н-холинергические синапсы (фасцикуляции, крампи). Все нежелательные эффекты были обусловлены активацией м-холинергических синапсов (тошнота, головокружение, учащение частоты стула, усиление перистальтики) [2,7,14]. В нашем исследовании нежелательные явления возникали достаточно часто (7 больных), однако всегда в начале лечения и проходили без отмены препарата в течение 7-14 дней. Все нежелательные явления были связаны с учащением частоты стула без диареи. Анализ времени возникновения и длительности холинергических реакций при приеме нейромидина позволяет предложить титрование препарата до лечебной дозы, позволяя организму адаптироваться к усилению холинергической активности. Подобная тактика применяется при использовании для лечения ДПН амитриптилина и габапентина, что позволяет избежать или уменьшить выраженность побочных явлений.

Проведенное исследование показало, что применение препаратов, улучшающих процессы регенерации и реиннервации (нейромидин), может быть включено в комплексную терапию диабетической полиневропатии, наряду с патогенетическим лечением (альфа-липоевая кислота, танакан, актовегин, бенфотиамин) и противоболевой симптоматической терапией. Вместе с тем существует необходимость проведения рандомизированного контролируемого исследования по правилам надлежащей клинической практики для вынесения окончательного суждения по этому вопросу.

1. Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р.Р. Антиоксидантная терапия диабетической полиневропатии // Русск. медиц. журн. — 2005 — т. 13 — №6 — С.339-343.
2. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Бойко А.Н. Комплексное лечение невропатии лицевого нерва с применением нейромидина и антиоксидантной терапии // Психиатрия и психофармакотерапия — 2005 — т.6 — №4 — С. 199-202.
3. Белова А.Н. Нейрореабилитация // М. — 2003 — 734 С.
4. Букатина Е.Е., Смирнов О.Р., Григорьева И.В. Эффективность нейромидина при мультиинфарктной деменции // Социальная и клиническая психиатрия — 1992 — т.2 — вып.2 — С. 126-133.
5. Букатина Е.Е., Григорьева И.В., Сокольчик Е.И. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа // Журн. невропатол. психиатр. им.С.С.Корсакова — 1991 — №9 — С.53 — 58.
6. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение // М. — МИА — 2003 — С.44-102.
7. Гехт Б.М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата // Журн. современной медицины — 2003 — №2 — С. 3-5.

8. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая плектромиография // Л. — Наука — 1990 — С. 128.
9. Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Кириченко А.Г. и др. Результаты комплексного лечения больных с радикулопатией и радикулоишемией, обусловленными патологией межпозвоноковых дисков поясничного отдела позвоночника, с включением препарата Нейромидин // Украинский нейрохирургический журнал — 2004 — №4 — С.98-101.
10. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет — 1998 — №1 — С. 7-18.
11. Горбачева Ф.Е., Зиновьева О.Е., Мохова О.И., Шекина Р.В. Течение дистальной симметричной невропатии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // Неврологический журнал — 2003 — №3 — С.21-25.
12. Евтушенко С.К., Силенко Л.З., Голубева Н.Н. и др. Нейромидин в терапии демиелинизирующих и аксональных полиневропатий у детей // В сб. "Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых". Материалы международной научно-практической конференции, Святогорск, Украина — 2003 — С.331-334.
13. Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической клинике // Фарматека — №.7 — 2006 — С.37-43.
14. Пономарев В.В., Ходулев В.И., Овсянкина Г.И., Аркинд Г.Д. Эффективность нейромидина в комплексном лечении двигательных и чувствительных нарушений при заболеваниях периферической нервной системы // М. — 2006 — 16 С.
15. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете // М. Медицина — 1981 — 296 С.
16. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. Применение Нейромидина в лечение заболеваний периферической нервной системы // Атмосфера. Нервные болезни — 2003 — №3 — С. 17-18.
17. Строков Н.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // Неврологический журнал — 2000 — №5 — С. 14-19.
18. Строков И.А., Ишунина А.М., Новосадова М.В., Гурфинкель Ю.И., Аржиматова Г.Ш., Дрепа О.И., Аметов А.С., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Антиоксидантная терапия диабетической полиневропатии и ретинопатии у больных сахарным диабетом типа 2: эффективность танакана. //Неврологический журн. — 2003 — № 2 — С.44-49.
19. Лаврецкая Э.Ф. Нейромидин (амиридин). Новый тип лекарственных препаратов — стимуляторов нервной и мышечной систем //Киев-2005 — 40 С.
20. Марушкин Д.В., Ермакова Г.А., Григорова Л.Г. Применение НЕЙРОМИДИНА в комплексной терапии периферических невропатий у подростков // Трудный пациент — 2005 — т.1 — №1 — С.7-10.
21. Мкртумян А.Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений // Русск.медиц.журн. — 2002 — т. 10 — №17 — С.773-777
22. Моргоева Ф.Э., Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина //Русск.медиц. журн. — 2005 — т. 13 — №6 — С.302-304.
23. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid // Diabetes Care — 2003 — Vol.26 — P.770-776.
24. Asbury A.K., Fields H.L. Pain due to peripheral nerve damage: An hypothesis // Neurology — 1984 Vol.34 — P.1587-1596.
25. Bril V. Role of electrophysiological studies in diabetic neuropathy // Can J Neurol Sci — 1994 — Vol.21 — P.8-12.
26. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature — 2001 — Vol.414 — P. 813-820.
27. Dyck P.J.B., Dyck P.J. Diabetic polyneuropathy // In book: Diabetic neuropathy. 2nd ed., Eds: Dyck P.J., Thomas P.K. -Philadelphia, W.B.Saunders — 1999 — P. 255-278.
28. Giannini C., Dyck P.J. Pathologic alterations in human diabetic polyneuropathy // In book Dyck P.J., Thomas P.K. Diabetic neuropathy — W.B.Saunders company — 1999 — P.279-295.
29. Johnson F.N., Johnson R.D., Armer M.L. Gabapentin in neuropathic pain // Rev.Contemp.Pharmacother. — 2001 — Vol. 12 — P.125-211.
30. Morello C.M., Leckband S.G., Stoner C.P. et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain //Arch Intern Med — 1999 — Vol.159 — P. 1931-1937.
31. Textbook of diabetic neuropathy // Studgart — New York — Thieme — 2003 — Eds. F.A.Gries, N.E.Cameron, F.A.Low, D.Ziegler — 394 P.
32. Sima A.A.F., Merry A.C., Levitan I. Increased regeneration in ARI-treated diabetic nerve is associated with up-regulation of IGF-1 and NGF receptors — Exp Clin Endocrinol Diabetes — 1997 — Vol. 11 — P.60-62.
33. Vinic A., Pittenger G., Stansberry K. et al. Neurotrophic factors // In Textbook of diabetic neuropathy. Eds Gries FA., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. — Thieme — 2003 — P. 129-148.
34. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // Exp Clin Endocrinol Diabetes — 1999 — Vol.107 — P.421-450.
35. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicenter randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia — 1995 — Vol.38 — P. 1425-1433.

О.С. Евтушенко, М.Р. Шаймурзин, И.С. Евтушенко, Е.В. Лисовский, Н.В. Яновская

НЕЙРОМИДИН В ТЕРАПИИ НЕЙРОМЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ ПАРЕЗАМИ У ДЕТЕЙ

Донецкий областной детский клинический центр нейрореабилитации

Нейромышечные заболевания (НМЗ) являются многочисленной группой заболеваний нервной системы, которые объединяет наличие в симптоматике мышечной гипотрофии, слабости (генерализованной или захватывающей определенные группы мышц), гипо-, арефлексия и генетическая природа. К настоящему времени почти при всех формах нейромышечной патологии выявлены конкретные мутантные гены на хромосомах, при многих формах установлен продукт гена (т.е. белок, контролирующий мутантный ген), являющийся причиной первичного биохимического дефекта. Согласно молекулярно-генетической рубрикации в настоящее время выделяют около 12 видов миодистрофий и 500 различных форм прогрессирующих мышечных дистрофий.

Целью реабилитации больных с НМЗ является максимально возможное сохранение или обновление двигательных функций, поддержание мышечной силы, функций сердца и легких, сохранение самообслуживания, профилактика контрактур и вторичных скелетных деформаций, снижение мышечной утомляемости и слабости [1].

Дети с заболеваниями периферической нервной системы (плексоневропатии, невропатии) являются одним из основных контингентов больных в неврологических отделениях стационаров и поликлиник и занимают существенное место в структуре общей заболеваемости и инвалидности детского населения. Целью реабилитации данной группы пациентов является улучшение нервно-мышечной проводимости и, как следствие, более быстрое восстановление двигательных функций у больных.

Целью настоящего исследования была оценка терапевтической эффективности препарата нейромидин (действующее вещество Iridakrin) производства АО «Олайнский химико-фармацевтический завод «Олайнфарм» (Латвия). В основе действия нейромидина лежит комбинация двух молекулярных механизмов — блокады калиевой проницаемости мембраны и ингибирования холинэстеразы. Повышение концентрации ацетилхолина в синаптической щели способствует более сильной стимуляции постсинаптической мембраны вследствие медиатор-рецепторного взаимодействия. Согласно

литературным данным, нейромидин избирательно подавляет в основном задержанный калиевый ток. При этом нейромидин прочно связывается с каналом и эта связь потенциалнезависима. В меньшей степени нейромидин блокирует натриевую проницаемость мембраны [2].

По силе антихолинэстеразного действия в опытах *in vitro* нейромидин близок к наиболее сильным ингибиторам холинэстеразы обратимого типа — неостигмину и физостигмину. В то же время в экспериментах *in vivo* нейромидин уступает этим классическим антихолинэстеразным препаратам и в некоторых экспериментах оказывается слабее в 60—100 раз. Такие различия эффектов препарата в опытах *in vitro* и *in vivo* могут быть обусловлены тем, что нейромидин взаимодействует с холинэстеразой по смешанному типу, а физостигмин и неостигмин — по конкурентному типу [2].

Нейромидин действует на все звенья проведения возбуждения: стимулирует пресинаптическое нервное волокно, увеличивает выброс нейромедиатора в синаптическую щель, уменьшает разрушение ацетилхолина, повышает активность постсинаптической клетки прямым мембранным и опосредованным медиаторным воздействием. В отличие от этого типичные ингибиторы холинэстеразы уменьшают метаболизм медиатора только в холинергических синапсах, способствуют накоплению ацетилхолина в синаптической щели и увеличению его стимулирующих воздействий на постсинаптическую клетку.

Таким образом, нейромидин воздействует на все звенья процессов, которые обеспечивают проведение возбуждения. Нейромидин усиливает действие на гладкую мускулатуру не только ацетилхолина, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина. Данный препарат имеет следующие фармакологические эффекты:

- восстанавливает и стимулирует нейромышечную передачу;
- восстанавливает проведение импульса в периферической нервной системе, нарушенное вследствие воздействия различных факторов;
- улучшает память и способность к обучению;
- проявляет седативный эффект;
- проявляет антиаритмический эффект.

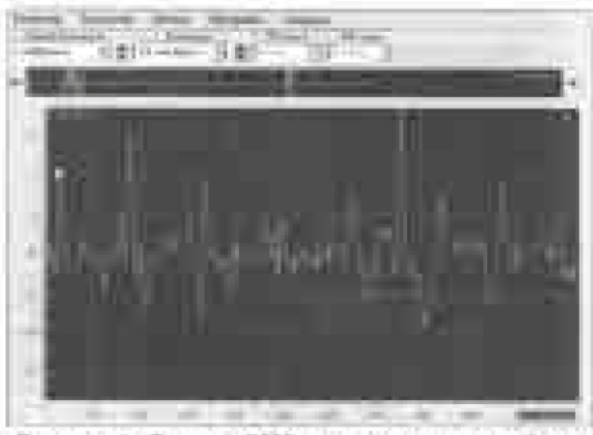


Рисунок 1. Данные ЭМГ-исследования у ребенка с неврольной амиотрофией Шарко — Мари до приема нейромидина

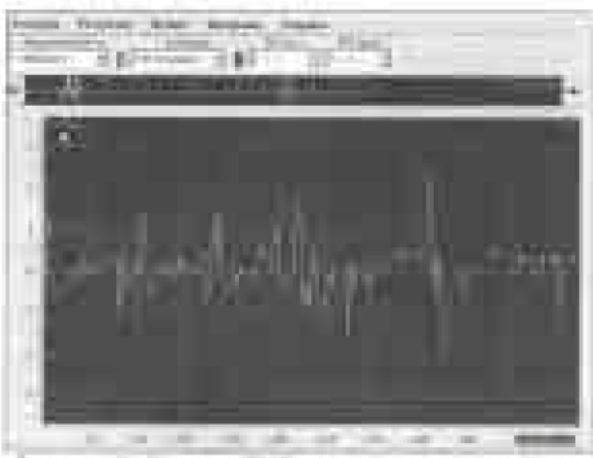


Рисунок 2. Данные ЭМГ-исследования у ребенка с неврольной амиотрофией Шарко — Мари после приема нейромидина (клеточный мониторинг — 3 год)

После подкожного или в/м введения препарат быстро всасывается. Максимальные концентрации в крови определяются через 25—30 минут. Из крови препарат быстро поступает в ткани, и в стадии стабилизации в сыворотке крови определяется лишь 2 % препарата. Период полураспада равен 40 мин. Элиминация нейромидина из организма осуществляется за счет объединения почечных и внепочечных механизмов (биотрансформация, экскреция с желчью), при этом преобладает выведение с мочой. 34,8 % нейромидина выводится в неизменном состоянии, что свидетельствует в пользу быстрого метаболизма препарата в организме [2—4].

В клиническое исследование были включены 50 детей с нейромышечной патологией в возрасте от 6 мес. до 18 лет (первая группа): 14 пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией (ПМД) Дюшенна, 2 больных с ПМД Эрба — Рота, 4 ребенка с ПМД Говерса — Веландера, 2 больных с ПМД Эмери — Дрейфуса, 2 пациента с ПМД Роттауфа — Мортье, 5 больных с ПМД Давиденкова, 5 пациентов со спинальной амиотрофией Верднига — Гоффмана, 4 больных со спинальной амиотрофией Кутельберга — Веландера, 2 ребенка с врожденной структурной

миопатией, 10 детей с неврольной амиотрофией Шарко — Мари.

Вторую группу составили 20 детей с периферическими парезами в возрасте от 3 мес., до 18 лет: 16 больных с последствиями натальной плексо-невропатии Эрба — Дюшенна, 2 детей с посттравматической невропатией малоберцового нерва, 2 детей с посттравматической невропатией лучевого нерва.

Всем больным с нейромышечными заболеваниями было проведено комплексное обследование, которое включало клинический осмотр; биохимическое исследование ферментов крови (АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ) на аппарате «Фотометр-КФК»; электронейромиографию (ЭНМГ) с помощью компьютерного электромиографа «Феникс-241» («НейроТех», Россия) — при проведении ЭНМГ-исследования использовали стандартные накожные регистрирующие электроды, стимулирующий биполярный электрод, а при электромиографии — концентрические игольчатые электроды; электрокардиографию («ЭК1К-01») и ЭхоКГ; исследование функции внешнего дыхания (Spiroseft-3000, Япония); консультацию ортопеда, педиатра, кардиолога, иммунолога.

Детям с периферическими парезами проводилась электромиография на комплексе «Феникс-241» («НейроТех», Россия).

Комплексное электрофизиологическое исследование включало определение скорости распространения возбуждения (СРВ) в дистальных и проксимальных участках нервов рук и ног, регистрацию максимальных амплитуд моторных (М) ответов, резидуальную латентность, локальную электромиографию мышц конечностей (исследование амплитуды и длительности потенциала двигательной единицы (ПДЕ), наличие полифазных и псевдополифазных потенциалов, спонтанной активности) [5].

Поданным ЭНМГ у 9 больных были выявлены признаки поражения мотонейронов спинного мозга, что проявлялось увеличением длительности и амплитуды ПДЕ, а также количества полифазных потенциалов. В клинически интактных мышцах также определялось повышение амплитуд ПДЕ, тогда как их длительность практически не изменялась. Регистрировалась спонтанная активность преимущественно в виде потенциалов фасцикуляций и потенциалов фибрилляций (ПФ).

У 31 пациента электронейромиографическая картина была характерна для первично-мышечного типа поражения, что проявлялось уменьшением средней длительности ПДЕ, снижением амплитуды ПДЕ и появлением большого количества полифазных потенциалов.

У 30 детей были выявлены признаки неврольного типа поражения, причем у 20 детей изменения были характерны для демиелинизирующего, а у 3 пациентов — для аксонального типов поражения. Для демиелинизирующего типа поражения было харак-

Таблица 1. Результаты лечения детей с порочно-мышечным типом поражения по данным ЭНМГ

Возраст, годы	Вспомогательная мускулатура (N. Iliohypospinalis)								
	Средняя длительность ПДЕ (мс)		Длительность ПДЕ в норме (мс)	Средняя амплитуда ПДЕ (мкВ)		Амплитуда ПДЕ в норме (мкВ)	Количество полифазных ПДЕ (%)		Количество полифазных ПДЕ в норме (%)
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
1	4,8	5,0	7,5	290	285	350-600	60	50	До 5
1,5	5,2	5,3	7,5	320	340	350-600	60	45	До 5
3	6,3	6,6	8,2	310	325	350-600	70	60	До 5
3,5	7,9	8,0	8,2	330	340	350-600	70	66	До 5
4	6,8	7,1	8,2	360	375	350-600	65	66	До 5
4,5	6,4	6,6	8,2	260	266	350-600	40	36	До 5
5	8,0	8,1	8,5	370	370	350-600	65	60	До 5
5,5	5,6	5,9	8,5	300	315	350-600	40	40	До 5
6,5	6,2	6,26	8,5	260	275	350-600	75	70	До 5
7	6,0	6,3	8,5	275	280	350-600	60	60	До 5
7,5	5,8	5,95	8,5	290	300	350-600	45	45	До 5
8	5,9	5,94	9,0	310	315	350-600	75	60	До 5
8	6,2	6,4	9,0	350	360	350-600	65	60	До 5
8,5	6,4	6,5	9,0	340	360	350-600	60	55	До 5
9	6,6	6,85	9,0	275	280	350-600	80	70	До 5
9,5	6,7	6,8	9,0	260	260	350-600	40	36	До 5
11	7,1	7,15	9,2	310	330	350-600	50	40	До 5
13	7,2	7,3	9,6	300	320	350-600	60	50	До 5
14,5	7,9	8,1	9,6	250	275	350-600	60	55	До 5
15	7,8	8,0	9,7	360	375	350-600	70	60	До 5
16	7,9	8,0	9,7	350	360	350-600	75	70	До 5
16,5	8,1	8,3	9,7	360	375	350-600	80	75	До 5
18	7,1	7,4	10,1	330	350	350-600	80	60	До 5

Таблица 2. Результаты лечения детей с нейральной поразимостью по данным ЭНМГ

№	Плексоневропатия						Пострадикационная невропатия лучевого нерва		Пострадикационная невропатия малоберцового нерва		Нейральная амиотрофия			
	N. Iliohypospinalis		N. radialis		N. ulnaris		СРВ после лечения	СРВ до лечения	СРВ до лечения	СРВ после лечения	N. Iliohypospinalis		N. radialis	
	СРВ до лечения	СРВ после лечения	СРВ до лечения	СРВ после лечения	СРВ до лечения	СРВ после лечения					СРВ до лечения	СРВ после лечения		
	N > 50 мкс		N > 50 мкс		N > 50 мкс		N > 50 мкс		N > 45 мкс		N > 50 мкс		N > 45 мкс	
1	32	37	24	20	34	37	26	36	36	41	21	26	19	26
2	26	35	12	16	32	36	11	23	32	39	32	34	28	31
3	28	39	10	14	29	36			28	37	24	29	21	24
4	33	37	19	26	36	41			31	42	19	23	15	17
5	42	47	17	25	39	44			22	33	27	36	23	24
6	32	37	19	22	31	38			37	44	32	37	26	29
7	40	46	20	27	36	42								
8	33	41	15	20	29	37								
9	24	32	9	17	29	36								
10	18	26	11	17	23	30								
11	41	43	21	29	38	42								
12	38	44	18	28	36	36								

Таблица 3. Результаты лечения детей с нейромускулярным типом поражения по данным ЭМГ

Возраст, года	М. Дюшенна			М. Эриксена			М. Эрба			М. ротатора			М. Дюшенна			М. Эрба											
	Ср. длительность ПДЕ (сек)									Ср. амплитуда ПДЕ (мВ)									Кол-во патологич. ПДЕ (%)								
	До	После	Норма	До	После	Норма	До	После	Норма	До	После	Норма	До	После	Норма	До	После	Норма									
1	11,2	10,2	7,8	11,8	11,2	7,8	1240	1300	800	1300	1250	800	85	85	85	85	70	70	85								
2	10,8	10,1	7,8	11,8	11,0	7,8	1150	1040	800	1200	1100	800	75	65	65	85	70	70	85								
6	11,7	9,9	8,8	12,0	10,9	8,7	1350	1240	800	1800	1650	800	70	65	65	85	70	65	85								
7	12,1	11,2	8,8	12,9	11,8	8,7	1800	2250	800	2800	2640	800	80	65	65	85	85	85	85								
10	14,2	12,9	9,3	15,0	14,7	9,3	3400	3700	800	3600	3300	800	90	80	80	85	80	80	85								

терно значительное (до 70 % от нормы) снижение СРВ по моторным и в ряде случаев по сенсорным волокнам периферических нервов, с появлением характерных ПДЕ так называемого «демиелинизирующего» типа с относительно увеличенной амплитудой и длительностью, большим числом фаз при отсутствии спонтанной активности мышечных волокон (в начальных стадиях патологического процесса). Подобные изменения выявлялись в 80 % мышц больных с невралной амиотрофией Шарко — Мари 1-го типа.

У пациентов с невралной амиотрофией Шарко — Мари 2-го типа регистрировались нормальные или незначительно сниженные величины СРВ по двигательным и чувствительным волокнам периферических нервов при значительном снижении амплитуды вызванного М-ответа. При игольчатой ЭМГ были выявлены характерные ПДЕ «аксонального» типа увеличенной длительности и амплитуды, а также наличие денервационной спонтанной активности мышечных волокон в виде ПФ и положительных острых волн.

Нейромидин применялся нами в виде 0,5% и 1,5% растворов, которые вводились преимущественно подкожно в виде фармакопунктуры в двигательные и биологически активные точки и/или внутримышечно в следующих дозировках: до 1 года — 0,5% р-р 0,1—0,25 мл 1 р/сут, 1-2 года — 0,5% р-р 0,2-0,3 мл 1 р/сут, 2—5 лет — 0,5% р-р 0,3-0,6 мл 1 р/сут, 5-8 лет — 0,5% р-р 0,5-1,0 мл 1 р/сут, 8—12 лет — 1,5% р-р 0,5—0,8 мл 1 р/сут, старше 12 лет — 1,5% 1 мл 1 р/сут 10 курсов, далее 0,5% р-р по 1мл 2 р/сут 5—10 курсов. Курс лечения составил 15—20 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием в виде таблеток по 20 мг в следующих дозировках: 1-2 года — 5 мг 1 р/сут, 2—5 лет — 5 мг 2 р/сут, 5-12 лет — 10 мг 2—3 р/сут, старше 12 лет — 20 мг 2—3 р/сут. Курс лечения составлял до 2—3 мес. с последующим повторением курса через 2—4 мес. Катамнез наблюдения — 1-2 года.

Лечение, которое проводилось больным, являлось комплексным и включало медикаментозную терапию (стимол, элькар, кардонат, милдронат, АТФ-лонг, карнитина хлорид 10%, неотон и др.),

специальную диету, иглокалывание, физиотерапевтические процедуры, синглетно-кислородную терапию, биоэлектрон-терапию, стренч-гимнастику, дыхательную гимнастику, массаж [4].

Для динамического анализа симптоматики исследуемых форм нейромускулярной патологии и заболеваний, сопровождающихся периферическими парезами, использовали шкалу эффективности реабилитации детей с нейромускулярной патологией, разработанную О.С. Евтушенко, которая включает оценку выраженности пареза (по 6-балльной шкале) и тонуса (по 3-балльной шкале). Согласно данной шкале, отмечалось увеличение суммы баллов в среднем на 1 балл ($3,03 \pm 0,62$ до лечения; $4,07 \pm 0,58$ балла после лечения) у 81,4% детей (что свидетельствовало о положительной динамике в течении заболевания); у 8,6% детей сумма баллов оставалась прежней, что также отражает положительную динамику (поскольку говорит об отсутствии прогрессии патологического процесса); у 10,0% детей отмечалось снижение суммы баллов в среднем на 1—2 балла, что характерно для дальнейшего прогрессирования патологического процесса.

В первой группе (дети с нервно-мышечными заболеваниями) улучшение состояния отмечено у 7 детей с ПМД Дюшенна, 1 больного с ПМД Эрба — Рота, 4 детей с ПМД Говерса — Веландер, 2 больных с ПМД Эмери — Дрейфуса, 2 пациентов с ПМД Роттауфа — Мортье, 5 больных с ПМД Давиденкова, 2 больных со спинальной амиотрофией Верднига — Гоффмана, 3 больных со спинальной амиотрофией Кугельберга — Веландер, 2 детей с врожденной структурной миопатией, 9 детей с невралной амиотрофией Шарко — Мари.

У этих детей положительная динамика проявлялась в виде увеличения мышечной силы, двигательной активности, дети становились более активными, улучшалась переносимость физических нагрузок; улучшение результатов ЭМГ проявлялось в виде увеличения скорости распространения возбуждения по нервам, уменьшения количества полифазных и псевдополифазных потенциалов, тенденции к нормализации амплитуды и длитель-

ности ПДЕ. У 9 детей удалось остановить прогрессирование заболевания, в том числе у 1 ребенка со спинальной амиотрофией Кугельберга — Веландер, 2 больных со спинальной амиотрофией Верднига — Гоффмана, 1 больного с невралгической амиотрофией Шарко — Мари (рис. 1,2), 1 больного с ПМД Эрба — Рота, 4 пациентов с ПМД Дюшенна. У 4 детей (3 больных с ПМД Дюшенна и 1 больного со спинальной амиотрофией Верднига — Гоффмана) отмечалось дальнейшее прогрессирование заболевания, несмотря на проводимое лечение.

В группе детей с заболеваниями периферических нервов улучшение отмечено у 12 больных с последствиями натальной плексоневропатии, 6 больных с посттравматической невропатией малоберцового нерва, 2 детей с посттравматической невропатией лучевого нерва. В этой группе детей улучшение проявлялось нарастанием мышечной силы, увеличением объема активных движений, уменьшением степени выраженности парезов.

Всего в результате проведенного лечения улучшение состояния было отмечено у 58 детей. Видимый клинический эффект у детей с заболеваниями периферической нервной системы отмечается в течение первого месяца лечения, у детей с нервно-мышечными заболеваниями — во время 2—3 месяца лечения.

За время лечения препаратом нейромидин у больных никаких побочных реакций на введение препарата отмечено не было.

Таким образом, в результате проведенного исследования получены данные об эффективности нейромидина как препарата, который способствует улучшению нервно-мышечной проводимости и увеличению сократительной способности мышц. Как следствие, препарат способствует быстрому восстановлению двигательных функций у больных с плексоневропатиями, посттравматическими невропатиями и замедлению развития патологического процесса при нейромышечных заболеваниях.

1. Євтушенко С.К., Сіленко Л.З., Євтушенко Л. П., Дегонська О.В., Сажнева І.О., Євтушенко О.С. Особливості лікувальної методики затримання прогресування окремих форм нервово-м'язових захворювань у дітей // Соціальна педіатрія. Розділ 6. Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи. — Київ, 2001. — Вип. 1. — С. 296-298.
2. Гехт Б.М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата // <http://www.medafarm.ru/php/content.php?group=5&id=3017>
3. Парпалей И.А., Головченко Ю.И. Применение нейромидина в комплексной терапии заболеваний периферической нервной системы // Укр. вісник психоневрології. — 2003. — 1/34.
4. Прохорова Л. М., Євтушенко О. С., Лисовский Е.В. Нейромидин в терапии демиелинизирующих и аксональных полиневропатий у детей // Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых. — Донецк; Святогорск, 2003. — С. 328-331.
5. Гехт Б.М., Касаткина Л. Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике и изучении механизмов развития нервно-мышечных заболеваний. — Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. — 302 с.

Т. С. Мищенко, Л. Ф. Шестопалова, В. Н. Мищенко

НЕЙРОМИДИН В ТЕРАПИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины» (г. Харьков)

Инсульт в настоящее время является одной из главных причин смертности и инвалидизации населения земного шара. Согласно данным проведенных международных эпидемиологических исследований в мире проживает более 50 млн человек, которые перенесли острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Ежегодно впервые заболевают инсультом около 15 млн человек [1—3]. При этом 75 % инсультов являются первыми в жизни.

В большинстве стран инсульт занимает 2—3-е место в структуре общей смертности населения планеты и является одной из основных причин инвалидизации [2, 4, 5]. 25% инвалидизации взрослого населения обусловлено мозговым инсультом (МИ). Восстановление прежней трудоспособности после МИ у большинства людей проблематично. Только 10—20 % возвращаются к труду, из них около 8 % сохраняют свою профессиональную пригодность после инсульта. От 20 до 43 % нуждаются в постороннем уходе, у 33—48 % наблюдаются явления гемипареза, а 18—27 % имеют речевые нарушения [6—8].

По данным проведенного регистра инсульта в России, 31 % пациентов, перенесших инсульт, требуется постоянный уход, а 20 % не могут самостоятельно ходить. Лишь около 20 % выживших больных способны вернуться к прежней работе [9, 10].

Примерно 55 % доживших до конца 3-го года после перенесенного инсульта в той или иной мере не удовлетворены качеством своей жизни [4].

Инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество [2, 11, 12]. От 3 до 5 % бюджета на здравоохранение в развитых странах приходится на больных МИ.

Таким образом, инсульт является проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости.

Восстановление неврологических функций после перенесенного МИ происходит по-разному.

Как показывают данные проведенных многочисленных исследований, на темпы восстановления нарушенных функций у постинсультных больных негативное влияние оказывают когнитивные нарушения и особенно их наиболее тяжелая форма — деменция [13—15].

Деменция является частым исходом ишемического инсульта. Её распространенность, по данным

различных исследователей, составляет от 9 до 36 % в течение 1—3 лет после перенесенного инсульта [16, 17]. Проведенные многочисленные исследования показали, что риск развития деменции в 2 раза выше у больных, которые перенесли инсульт, чем у людей того же пожилого возраста, но без инсульта [18—20].

Многочисленные исследования убедительно показали, что деменция также повышает риск смертности в 2-3 раза [16, 20].

Когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции, также являются частым исходом ишемического инсульта [14, 16, 19]. Они также усиливают степень инвалидизации больных, значительно затрудняют процесс реабилитации пациентов. Но чаще всего когнитивный дефицит развивается у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом [13].

Наличие когнитивных нарушений до развития инсульта значительно повышает риск развития деменции после него.

Лечение когнитивных нарушений, несмотря на широкий спектр препаратов, предлагаемых фармацевтическим рынком, представляет достаточно сложную задачу. В настоящее время существуют средства, оказывающие нейропротективное действие и активирующее влияние на структуры головного мозга, что позволяет улучшить когнитивные функции, а также повысить устойчивость ЦНС к повреждающим воздействиям.

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении когнитивных нарушений является применение ацетилхолинергических препаратов.

Как известно, ацетилхолин является одним из основных медиаторов для процессов памяти и внимания. В работах ряда авторов [21—25] было показано, что снижение ацетилхолинэстеразы коррелирует с когнитивными нарушениями, а активность ацетилхолинергической системы необходима для поддержания памяти, внимания, регуляции уровня бодрствования и активности человека. Использование этой группы препаратов для лечения когнитивных нарушений началось с середины 80-х годов прошлого столетия. С того времени было проведено несколько исследований по изучению эффективности антихолинэстеразных препаратов при различных видах деменции. Доказана эффективность этих препаратов при болезни Альцгейме-

ра, у больных с сосудистой деменцией, в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной степени выраженности [26—30].

К антихолинэстеразным препаратам относится нейромидин (ипидакрин). Последний представляет собой неселективный ингибитор ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Препарат удлиняет период возбуждения в пресинаптическом волокне и время выброса ацетилхолина в синаптическую щель [26].

Нейромидин способствует ускорению проведения импульса по нервному волокну и облегчение его проведения в синапсах всех типов.

К настоящему времени имеются результаты нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых было показано положительное влияние нейромидина на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией, с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) [21, 26, 27, 30]. Эти исследования были проведены на относительно небольших группах пациентов, поэтому весьма целесообразно дальнейшее расширение опыта применения данного препарата. Представляло интерес изучить эффективность нейромидина в коррекции когнитивных нарушений у постинсультных больных.

Целью нашего исследования было изучение эффективности и безопасности нейромидина у больных, которые перенесли МИ и имели когнитивные нарушения.

Нами было обследовано и пролечено 49 больных, которые перенесли ишемический инсульт. У 36 больных инсульт развился в полушариях головного мозга (у 19 — в правом полушарии, у 17 — в левом) и у 13 больных — в стволе мозга. В исследование не включались пациенты с тяжелым инсультом, депрессией, которая предшествовала инсульту; с грубыми афатическими нарушениями, с соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, а также пациенты, которые злоупотребляли алкоголем и страдали деменцией. Средний возраст больных составил 61,2 года. Группу контроля составили 20 здоровых людей соответствующего возраста. Все пациенты получали нейромидин фирмы «Олайнфарм» по схеме: 0,5 % раствора по 1 мл внутримышечно 10 дней с последующим переходом на таблетки — по 2 таблетки (40 мг) 2 раза в сутки. Длительность лечения составила 12 недель (3 месяца). Выбранная длительность курса терапии объяснялась опытом предшествующих наблюдений и исследований нейромидина при когнитивных расстройствах.

Эффективность терапии оценивалась до начала лечения и после 3-х месяцев лечения.

Для объективизации состояния когнитивных функций и их динамики в процессе лечения в работе были использованы шкала Mini-Mental State Examination (MMSE), методика «Запоминание 10 слов», «Таблицы Шульце». Также использовалась «Шкала клинического впечатления» (CGI).

Для оценки эффективности и безопасности терапии фиксировались все нежелательные явления, от приема первой дозы препарата и до окончания периода наблюдения. Кроме того, оценивалось влияние проводимой терапии на такие показатели как АД и частота сердечных сокращений.

Динамика показателей когнитивной продуктивности до и после курса лечения по шкале MMSE в среднем по всей группе обследуемых больных представлена в таблице 1.

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 1, в среднем у обследуемых нами больных через 1 месяц после начала инсульта наблюдались отчетливые когнитивные нарушения, которые достигали степени клинически значимого когнитивного снижения. В структуре нарушений когнитивных функций доминировали расстройства вербальной памяти ($4,8 \pm 0,2$ балла), ориентировки ($7,8 \pm 0,4$ балла), счетных операций ($3,1 \pm 0,4$ балла), гностических функций ($7,9 \pm 0,7$ балла). Общий показатель когнитивной продуктивности составил $24,6 \pm 2,1$ балла.

Таблица 1

Динамика показателей когнитивной продуктивности больных, перенесших ишемический инсульт (по данным шкалы MMSE) до и после 3-х месяцев лечения

Показатель, баллы	1-е исследование (через 1 месяц после инсульта и до лечения) n= 49	2-е исследование (через 3 месяца после лечения) n = 47
Ориентировка (макс. 10)	$7,8 \pm 0,4$	$8,9 \pm 0,9^*$
Память (макс. 6)	$4,8 \pm 0,2$	$5,1 \pm 1,3$
Счетные операции (макс. 5)	$4,1 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,8^*$
Перцептивно-гностическая сфера (макс. 9)	$7,9 \pm 0,7$	$8,3 \pm 0,6$
Общий показатель (макс. 30)	$24,6 \pm 2,1$	$27,1 \pm 1,9^*$

*Примечание. Здесь и далее: * — различия статистически достоверны между результатами 1 и 2 исследований ($p \leq 0,05$)*

В процессе терапии нейромидином была отмечена положительная динамика когнитивных функций. Подавляющее большинство пациентов отмечали улучшение самочувствия, некоторое повышение уровня умственной работоспособности, улучшение концентрации внимания, повышение общего уровня активности. Больные лучше включались в процесс реабилитации. Через 3 месяца терапии наблюдалось отчетливое улучшение всех

Таблица 3

Динамика результатов исследования произвольного внимания до и после лечения по методике «Таблицы Шульге» у обследованных больных

Показатели	Время выполнения заданий	
	Через 1 мес. после инсульта	Через 3 мес. после лечения
1 таблица Шульге	69,2 ± 8,3	58,4 ± 2,5*
2 таблица Шульге	65,4 ± 11,3	60,2 ± 5,4*
3 таблица Шульге	70,5 ± 10,3	63,5 ± 8,2*
4 таблица Шульге	72,1 ± 9,8	65,4 ± 11,3*
5 таблица Шульге	79,3 ± 7,5	64,8 ± 5,3*
Эффективность (Э)	70,2 ± 0,4	62,4 ± 4,9*
Врабатываемость (ВР)	0,7 ± 0,09	0,6 ± 0,01*

Как видно из этой таблицы, через 1 месяц после инсульта в группе обследованных нами больных отмечалось отчетливое, статистически значимое по сравнению с нормой увеличение времени выполнения заданий по каждой из 5 таблиц, что свидетельствует о наличии нарушений произвольного внимания, концентрации, распределения и переключения.

Показатели эффективности функций внимания и вработываемости свидетельствовали о снижении произвольного внимания и умственной работоспособности в целом в группе обследованных нами пациентов.

После 3-х месяцев лечения отмечалось сокращение времени выполнения заданий по 5 таблицам, вработываемость составила 0,6 ± 0,01.

На основании всей совокупности клинических данных с учетом когнитивных нарушений была оценена динамика состояния больных по шкале CGI. После 3-х месяцев лечения у пациентов с когнитивными нарушениями выраженное улучшение отмечалось у 3 (6,4 %), умеренное улучшение — у 24 (51 %), небольшое улучшение — у 15 (32 %) и небольшое ухудшение — у 5 (10,6 %) пациентов.

Препарат нейромидин продемонстрировал хороший профиль безопасности и переносимости. Только у 1 больного наблюдалась тошнота, у 1 — аллергическая реакция, в связи с чем был прекращен прием препарата. Не было выявлено изменений АД и частоты сердечных сокращений в процессе лечения.

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность нейромидина в лечении когнитивных нарушений у постинсультных больных. В наибольшей степени препарат влиял на память, внимание, активность пациентов. Хороший профиль безопасности и переносимости позволяет рекомендовать более широкое применение данного препарата у постинсультных больных.

оцениваемых когнитивных функций. Достоверно повысилась общая когнитивная продуктивность пациентов до 27,1 ± 1,8 баллов, $p \leq 0,05$ по сравнению с 1-м исследованием.

Отмечалось статистически значимое улучшение функций вербальной памяти (4,1 ± 0,7 балла), улучшение ориентировки (8,9 ± 0,6 баллов), перцептивно-гностических операций (8,3 ± 1,1 баллов).

У обследуемых нами больных были выявлены изменения дисмнестических расстройств до и после лечения по данным методики «Запоминание 10 слов» (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей вербальной памяти до и после лечения у обследованных больных (по данным методики «Запоминание 10 слов»)

Показатели	Через 1 мес. после инсульта до лечения	Через 3 мес. после лечения
Объем 1-го воспроизведения	4,4 ± 0,9	4,2 ± 1,1*
Объем 2-го воспроизведения	5,1 ± 1,3	4,8 ± 0,7*
Объем 3-го воспроизведения	6,2 ± 1,4	6,5 ± 0,2
Объем 5-го воспроизведения	7,0 ± 1,7	7,5 ± 2,1*
Объем отсроченного воспроизведения	4,9 ± 1,0	5,4 ± 1,9*

До начала лечения объем непосредственного воспроизведения вербального материала составил 4,4 ± 0,9 слова. Продуктивность произвольного запоминания вербального материала была снижена по сравнению с нормативными данными. Фиксировался типичный «платообразный» тип кривой заучивания, характерный для больных с цереброваскулярными заболеваниями [5, 8, 9]. Объемы отсроченного воспроизведения были также достоверно снижены по сравнению с нормой, что указывало на наличие расстройств долговременной памяти у обследованных нами больных. Через 3 месяца после лечения объем отсроченного воспроизведения повысился до 5,4 ± 1,9.

Результаты исследования произвольного внимания до и после терапии нейромидином представлены в таблице 3.

1. Скворцова В. И., Соколов К. В., Шамалов Н. А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии. — 2006. — № 11. — С. 57—65.
2. Kaste M., Fogelholm R., Rissanen A. Economic burden of stroke and the evaluation of new therapies // Public Health. — 1999. — V. 112. — P. 103—112.
3. Leys D. Atherothrombosis: a major health burden // Cerebrovascular Diseases. — 2001. — V. 11 (Suppl 2). — P. 1—4.
4. Brainin M., Olsen T.S., Chamorro A. et al. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation // Ibid. — 2004. — V. 17 (Suppl 2). — P. 1—14.
5. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke // Engl. J. Med. — 2000. — V. 343. — P. 710—22.

6. Виберс Д., Фейгин В., Браун Р. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. — М.: БИНОМ, 1999. — 672 с.
7. Виленский Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб., 1999. — С. 336.
8. Ворлоу Ч. П., Деннис М. С., Гейн Ж. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных. — СПб.: Политехника, 1998. — 629 с.
9. Гусев Е. И., Виленский Б. С., Скоромец А. А. и др. Основные факторы, влияющие на исходы инсультов // Журнал неврологии и психиатрии. — 1995, № 1. — С. 4—8.
10. Гусев Е. И., Шимричк Г., Хаас А., Гехт А. Б. Результаты 3-летнего катamnестического наблюдения за больными ишемическим инсультом // Неврологический журнал. — 2002. — № 5. — С. 10—14.
11. Bergen D. C., Silberberg D. Nervous system disorders: a global epidemic // Arch. Neurol. — 2002. — V. 59. — P. 1194-96.
12. Wolfe C. D. The impact stroke // Br. Med. Bull. — 2000. — V. 56 — P. 275—286.
13. Дамулин И. В. Сосудистая деменция // Неврологический журнал. — 1999. — № 3. — С. 4—11.
14. Захаров В. В. Сосудистая мозговая недостаточность: клиника, диагностика и терапия // Лечащий врач. — 2004. — № 5. — С. 33—36.
15. Chen C. P., Tham W., Auchus A. P. et al. Risk factor for progression of cognitive impairment after stroke: a longitudinal study in Singaporean stroke patients // Cerebrovasc. Dis. — 2002. — V. 13 (Suppl 3). — P. 69.
16. Desmond D. W., Moroney J. T., Paik M. C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // Neurology. — 2000. — V. 54. — P. 1124—1131.
17. Cordoliani-Mackowiak M. A., Henon H., Pruvo J. P. et al. Poststroke dementia: influence of hippocampal atrophy // Arch. Neurol. — 2003. — V. 60. — P. 585—590.
18. Дамулин И. В. Легкие когнитивные нарушения // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6. — № 2. — С. 149—153.
19. Яхно Н. Н., Дамулин И. В., Захаров В. В. Нарушения памяти в неврологической практике // Неврологический журнал. — 1997. — № 4. — С. 4—9.
20. Barba R., Castro M. D., Morin M. M. et al. Prestroke dementia // Cerebrovasc. Dis. — 2001. — V. 11. — P. 216—224.
21. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — С. 109—115.
22. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н. Н. Яхно. — М., 2002.
23. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Нарушения памяти. — М.: Геотар-Мед, 2003.
24. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. — London: Martin Dunitz, 2001.
25. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. — 2006; 25:1:CD001747.
26. Лаврецкая Э. Ф. Амиридин: новый тип лекарственных препаратов стимуляторов нервной и мышечной систем. — М.: Медэкспорт, 1989.
27. Букатина Е. Е., Григорьева И. В., Сокольник Е. И. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа // Журнал невропатол. и психиатр. — 1991; 91: 9: 53—58.
28. Букатина Е. Е., Смирнов О. Р., Григорьева И. В. Эффективность амиридина при мультиинфарктной деменции // Социальная и клиническая психиатрия. — 1992; 2: 2: 126—133.
29. Букатина Е. Е., Григорьева И. В., Смирнов О. Р. Сопоставление влияния амиридина на мультиинфарктную деменцию и сенильную деменцию альцгеймеровского типа // Там же. — 1994; 4: 2: 100—105.
30. Головкова М. С., Захаров В. В., Лифшиц М. Ю., Яхно Н. Н. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной выраженности // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107. — С. 20—26

Т. С. Міщенко, Л. Ф. Шестопалова, В. М. Міщенко
НЕЙРОМІДИН В ТЕРАПІЇ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПОСТІНСУЛЬТНИХ ХВОРИХ

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України» (м. Харків)

У статті викладаються результати вивчення ефективності і безпеки Нейромідину у хворих, що перенесли мозковий інсульт і мали когнітивні порушення.

В результаті терапії Нейромідином протягом 3 місяців у хворих спостерігалася виражена редукція порушень основних когнітивних функцій (пам'яті, уваги, мислення). Переважна більшість пацієнтів відзначили поліпшення самопочуття, підвищення загального рівня активності, поліпшення розумової працездатності.

За даними психодіагностичного дослідження відзначено позитивну динаміку показників вербальної пам'яті, довільної уваги, розумових і лічильних функцій. Таким чином, результати дослідження, що проводилося, свідчать про ефективність Нейромідину при лікуванні когнітивних порушень у постінсультних хворих.

T. S. Mishchenko, L. F. Shestopalova, V. M. Mishchenko
NEUROMIDINUM IN TREATMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN POST-STROKE PATIENTS

State institution Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the AMS of Ukraine» (Kharkiv)

In the article results of investigations of efficacy and safety of Neuromidinum in post-stroke patients with cognitive impairments are discussed.

The therapy with Neuromidinum during 3 months resulted in a clear reduction of impairments of the main cognitive functions (memory, attention, thought). A majority of the patients reported an improvement of self-feeling, an increasing of a general level of activity, an improvement of ability for an intellectual work.

According to data of the psychodiagnostic investigation positive dynamics for parameters of a verbal memory, a voluntary attention, intellectual and calculation functions were occurred. Thus, the results of the investigation performed evidence an efficacy of Neuromidinum in treatment of cognitive impairments in post-stroke patients.

В.И. Черний, Т.В. Островая, И. А. Андропова

ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА И ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИЯ: НЕЙРОМИДИН В АСПЕКТЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Резюме. Представлены данные клинического, неврологического и электроэнцефалографического исследования у 31 пациента в возрасте от 17 до 60 лет в течение 7 суток после черепно-мозговой травмы. Исследования проводили до введения нейромидина и на фоне максимальной концентрации препарата в плазме — через 30 минут после введения. С помощью метода интегрального количественного анализа целостного ЭЭГ-паттерна определялись коэффициенты, отражающие соотношения спектральных мощностей всех ЭЭГ-диапазонов. Реактивность мозга оценивалась по изменению абсолютной спектральной мощности и интегральных коэффициентов в ответ на введение нейротропного препарата. Проводили оценку изменений когерентности ЭЭГ-активности в симметричных лобных, височных, центральных и затылочных областях головного мозга. Выявлено 3 типа реакций ЦНС на фармакологическое воздействие нейромидина. Используя типы реактивности, оценивали адекватность применяемой дозы препарата и/или необходимость ее коррекции.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, церебропротекция, нейромидин.

Актуальность темы

Проблема тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) занимает одно из ведущих мест в структуре общей летальности [4-6]. Целесообразно рассмотреть ее с позиций доказательной медицины.

Медицина, основанная на доказательствах, или доказательная медицина (evidence-based medicine), рассматривается как один из обязательных компонентов эффективности реформ в системе здравоохранения. Доказательная медицина использует, как правило, данные 1-го и 2-го классов [1]. Но для черепно-мозговой травмы в силу недостаточного количества исследований 1-го и даже 2-го класса рекомендации на уровне стандартов сформулированы только для разделов гипервентиляции, применения глюкокортикоидов и противосудорожной терапии, для остальных пунктов — на уровне опций (вариантов, мнений) [18,19]. Что же касается церебропротекции, то метаанализ международных исследований в этой области, проведенный в США, выявил только два нейропротектора — церебролизин и цитиколин, которые соответствуют критериям доказательной медицины [11], и только для лечения ишемического инсульта.

Особенностями фармацевтического рынка Украины являются два обстоятельства: наличие огромного количества препаратов, обладающих нейропротекторными свойствами, и отсутствие возможности проведения мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований нейропротекторов, которые существуют на украинском рынке. Для изучения эффективности нейропротекторов мы используем метод нейросетевого моделирования для ретроспективной оценки эффективности действия нейротропных препаратов [21, 22] и метод интегрального количественного

анализа ЭЭГ-паттерна [15] с изучением реактивности в ответ на применение нейропротектора у конкретного пациента в динамике лечения.

К настоящему времени разработаны высокоэффективные методы терапии ЧМТ [10, 14, 16, 17, 19], основу которых составляют мероприятия, направленные на снижение повреждающего действия гипоксии на структуры головного мозга, стимуляцию окислительно-восстановительных процессов, усиление утилизации кислорода и глюкозы.

Для современной нейротравматологии с общей тенденцией к утяжелению черепно-мозговых травм, сопровождающихся все более длительной комой и грубыми посткоматозными психическими нарушениями, решающее значение приобретает применение препаратов, способствующих ускорению выхода из комы и последующему восстановлению психической деятельности больных.

Одним из таких средств является амиридин (ипидакрин), разработанный в Государственном институте азотной промышленности и разрешенный к применению Фармкомитетом МЗ СССР 27.01.1983 г. Препарат амиридин выпускается на Олайнском химико-фармацевтическом заводе «Олайнфарм» (Латвия) под торговым названием нейромидин [17]. Нейромидин является холиномиметическим препаратом, эффект которого обусловлен, с одной стороны, блокадой калиевых каналов мембран, а с другой — обратимым ингибированием холинэстеразы [8, 17]. Это приводит к стимулирующему влиянию на проведение импульса в нервно-мышечном синапсе и в ЦНС. Нейромидин действует на все звенья в цепи процессов, обеспечивающих проведение возбуждения в нервных волокнах: он стимулирует пресинаптическое нервное волокно, увеличивает выброс

нейромедиатора в синаптическую щель, уменьшает разрушение ацетилхолина ферментом, повышает активность постсинаптической клетки прямым и опосредованным медиаторным воздействием [8].

Препарат способствует более быстрому выходу из комы и показан при поражениях ЦНС травматического и сосудистого генеза. Обладает ноотропным, мнемотропным, психостимулирующим, антиастеническим и антидепрессивным действием [9, 19, 21]. Поэтому он показан в остром периоде ЧМТ как компонент комбинированного лечения: на разных стадиях восстановления сознания после комы, при корсаковском синдроме, дисмнестических синдромах, нарушениях познавательной деятельности, праксиса и речи, при астеническом синдроме, эмоционально-личностных нарушениях [8].

Цель исследования — с помощью метода интегрального количественного анализа целостного ЭЭГ-паттерна и оценки типов реакции ЦНС на фармакологическое воздействие изучить особенности изменений электрической активности головного мозга у пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы до и после применения препарата нейромидин.

Материал и методы исследования

Обследован 31 пациент (15 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 17 до 60 лет, находившиеся в нейрореанимационном отделении ДОКТМО в остром восстановительном периоде после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы.

В качестве контрольной группы использовали результаты ЭЭГ-исследования 12 соматически и неврологически здоровых добровольцев.

Оценивали клинические формы расстройств сознания (А.Н. Коновалов и соавт., 1994), глубину коматозного состояния пациентов определяли с помощью шкалы ком Глазго (ШКГ). Больным проводили компьютерную томографию головного мозга; ультразвуковую транскраниальную доплерографию аппаратом DWL EZ-Dop V2.1 (Германия). Регистрация биопотенциалов мозга осуществлялась с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа фирмы Medico, персонального компьютера IBM PC AT с аналогово-цифровым преобразователем и специальным программным обеспечением для хранения и обработки электроэнцефалограмм.

ЭЭГ-исследования проводились за 0,5 часа до введения и через 0,5 часа после внутривенного капельного введения нейромидина в дозе 0,15–0,25 мг/кг массы тела.

Протокол записи ЭЭГ [15, 23] включал регистрацию биопотенциалов головного мозга пациентов в покое с последующей ахроматической ритмической фотостимуляцией на частотах 2, 5, 10 Гц. Изучались показатели межполушарной когерентности (МПКГ, %) и абсолютной спектральной мощности (АСМ, мкВ/√Гц) для δ- (1–4 Гц), θ- (5–7 Гц), α- (8–12 Гц), α1- (9–11 Гц), β1- (13–20 Гц), β2- (20–30 Гц)

частотных диапазонов ЭЭГ. Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна [15, 16] с вычислением интегральных коэффициентов (ИК), позволяющих определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ [15, 16].

Суть метода интегрального количественного анализа ЭЭГ в следующем. Возможности программы Brain mapping позволяют использовать для создания коэффициентов два диапазона α-активности: всю полосу — 8–12 Гц (α-диапазон) и только часть ее — 9–11 Гц (α1-диапазон) и два диапазона β-волн: — 14–25 Гц (β1-диапазон) и более 25 Гц (β2-диапазон), что нашло отражение в разработанных коэффициентах. Данные литературы позволяют рассматривать β2-ритм как обязательный компонент ЭЭГ здорового человека, а колебания β1-диапазона считать для нормы нехарактерными [15].

Поэтому первые четыре коэффициента составлены с учетом наличия в программе двух α- и двух β-диапазонов. В числителе дроби суммированы патологические ритмы, в знаменателе — ритмы, характерные для нормы. При этом β1-ритм рассматривается в двух коэффициентах как патологический, а в двух — как характерный для нормы.

- 1) $kfc\ 1 = (\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha + \beta 2)$;
- 2) $kfc\ 2 = (\delta + \theta) / (\alpha + \beta 1 + \beta 2)$;
- 3) $kfc\ 3 = (\delta + \theta + \beta 1) / (\alpha 1 + \beta 2)$;
- 4) $kfc\ 4 = (\delta + \theta) / (\alpha 1 + \beta 1 + \beta 2)$.

Остальные семь коэффициентов отражают взаимосвязь β1- и β2-диапазонов, θ- и δ-диапазонов, взаимосвязь θ- и δ-диапазонов с α- и α1-диапазонами.

- 5) $kfc\ 5 = \beta 1 / \beta 2$;
- 6) $kfc\ 6 = \theta / \delta$;
- 7) $kfc\ 7 = \theta / \alpha$;
- 8) $kfc\ 8 = \theta / \alpha 1$;
- 9) $kfc\ 9 = \delta / \alpha$;
- 10) $kfc\ 10 = \delta / \alpha 1$;
- 11) $kfc\ 11 = \delta / \theta$.

Два последующих коэффициента представляют собой показатель межполушарной асимметрии между левым (L) и правым (R) полушарием и показатель зональных различий спектральной мощности по α-ритму: OCF = occipitalis — centralis — frontalis.

- 12) $kfc\ 12 = \Sigma[(L-R)/L]$;
- 13) $kfc\ 13 = OCF = [(O1 + O2)/2 - (C1 + C2)/2] + [(C1 + C2)/2 - (F1 + F2)/2]$.

Последние четыре коэффициента отражают взаимосвязь α-, α1-, β1- и β2-диапазонов:

- 14) $kfc\ 14 = \alpha / \alpha 1$;
- 15) $kfc\ 15 = \alpha / \beta 2$;
- 16) $kfc\ 16 = \alpha / \beta 1$;
- 17) $kfc\ 17 = \alpha 1 / \beta 2$.

Установлено, что из четырех коэффициентов, характеризующих отношение суммы патологических ритмов к сумме ритмов, характерных для нормы, наиболее показательным является kfc 3, в котором использован α1-ритм, а β1-ритм рассматривается

Таблица 1

Исходный уровень интегральных коэффициентов асимметрии ($M \pm m$) в группе пациентов с ЧМТ

Интегральные коэффициенты	Контрольная группа, n = 12	ЧМТ, n = 23
12 $\Sigma(L - R)/L$	-0,080 ± 0,006	0,14 ± 0,1**
12p $\Sigma((\delta_L + \theta_L + \beta_{1L}) - (\delta_R + \theta_R + \beta_{1R})) / (\delta_L + \theta_L + \beta_{1L})$	-0,07 ± 0,06	0,15 ± 0,1**
12n $\Sigma((\alpha_L + \beta_{2L}) - (\alpha_R + \beta_{2R})) / (\alpha_L + \beta_{2L})$	-0,06 ± 0,01	-0,07 ± 0,07

Примечания: # — достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$); * — достоверность различий между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$); n — число исследований.

как патологический. Именно при изменении kfc 3 в группах ЭЭГ I типа (организованный тип, характерный для нормы) определяются максимальные по величине градиенты, что наиболее удобно для сравнения результатов и оптимально характеризует динамику дезорганизации ЭЭГ-паттерна [15].

Изменение показателя kfc 5 (β_1/β_2) отмечено в группах I типа, он снижается, что свидетельствует о преобладании возрастания спектральной мощности β_2 -диапазона.

kfc 6 (θ/δ) в группах ЭЭГ I типа имеет четкую тенденцию к снижению по мере возрастания дезорганизации ритма ЭЭГ и увеличения спектральной мощности δ -ритма.

kfc 11 (δ/θ) в группах ЭЭГ I типа имеет четкую тенденцию к повышению по мере возрастания дезорганизации ритма ЭЭГ и увеличения спектральной мощности δ -ритма.

kfc 7 (θ/α) и kfc 8 (θ/α_1) в группах ЭЭГ I типа (в 1-й и во 2-й группах) практически не изменяются, так как снижение спектральных мощностей α -ритма и θ -ритма происходит параллельно. В 3-й и 4-й группах эти коэффициенты начинают повышаться за счет увеличения спектральной мощности θ -диапазона.

kfc 9 (δ/α) и kfc 10 (δ/α_1) пропорционально увеличивались по мере возрастания дезорганизации ритма ЭЭГ и увеличения спектральной мощности δ -диапазона и уменьшения спектральной мощности α -диапазона в контрольной группе.

Таким образом, из семи коэффициентов (kfc 5 — kfc 11), отражающих взаимосвязь β_1 - и β_2 -диапазонов, θ - и δ -диапазонов, взаимосвязь θ - и δ -диапазонов с α - и α_1 -диапазонами, наиболее показательными являются kfc 9 (δ/α) и kfc 10 (δ/α_1), которые максимально пропорционально увеличиваются по мере возрастания дезорганизации ритма ЭЭГ [15].

kfc 12 $\Sigma[(L - R)/L]$ — показывает, что в группах организованного типа ЭЭГ практически отсутствует межполушарная асимметрия.

kfc 12 $\Sigma((\delta_L + \theta_L + \beta_{1L}) - (\delta_R + \theta_R + \beta_{1R})) / (\delta_L + \theta_L + \beta_{1L})$ — позволяет оценить, формируется ли межполушарная асимметрия за счет так называемых патологических ритмов.

kfc 12 $\Sigma((\alpha_L + \beta_{2L}) - (\alpha_R + \beta_{2R})) / (\alpha_L + \beta_{2L})$ — позволяет оценить, формируется ли межполушарная

асимметрия за счет так называемых нормальных ритмов [16].

kfc 13 (OCF) — показатель зональных различий спектральной мощности по α -ритму показывает хорошо выраженные зональные различия от затылка ко лбу в 1, 2 и 3-й группах и менее выраженные в 4-й группе [15].

kfc 14 — kfc 17 — показатели взаимосвязи спектральной мощности всего α -диапазона (8-12 Гц), более узкой его полосы — α_1 - (9-11 Гц) с β_1 - и β_2 -диапазонами [16].

Расчет интегральных коэффициентов производили суммарно (в обеих гемисферах) и по правому и левому полушариям.

Реактивность мозга оценивалась по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов с учетом особенностей МПКГ на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие [15,16]. Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики с применением корреляционного анализа [15].

Анализ полученных результатов и их обсуждение

Следует подчеркнуть значительную вариабельность показателей интегральных коэффициентов, связанную с разнообразием уровней неврологического дефицита у пациентов исследуемой группы (от 7 до 12 баллов по ШКГ).

У исследуемых больных тенденции к левополушарной асимметрии (табл. 1) формируются за счет патологической ЭЭГ-активности, нормальные ритмы распределяются симметрично в обеих гемисферах: 12 normal ИК = $\Sigma((\alpha_L + \beta_{2L}) - (\alpha_R + \beta_{2R})) / (\alpha_L + \beta_{2L})$, составляет $-0,07 \pm 0,07$.

Асимметрии ЭЭГ-активности (табл. 1) сочетаются у пациентов с выраженными изменениями показателей межполушарной когерентности. У пациентов с ЧМТ выявлено снижение ($p < 0,05$) на 23,2 % средней МПКГ между центральными (C_3C_4) областями головного мозга за счет уменьшения ($p < 0,05$) уровня МПКГ практически всех исследуемых частотных диапазонов с преобладанием десинхронизации высокочастотных ритмов ЭЭГ. Дельта-когерентность (КГ) снижена ($p < 0,05$) на 15,5 %, θ -КГ — на 14,4 %, α -когерентность — на 60,2 %, а β_1 -КГ — на 22,9 %.

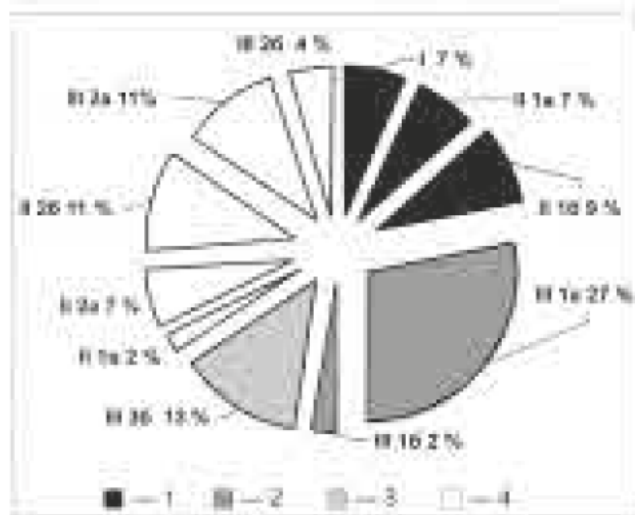


Рисунок 1. Варианты реакций ЦНС у пациентов с ЧМТ после введения нейролептика

Динамика когерентности биопотенциалов симметричных центральных областей преимущественно свидетельствует о функциональном состоянии диэнцефальных образований [3, 15, 20].

Средняя МПКГ между лобными (Fp1Fp2) отделами снижена ($p < 0,05$) на 10,1 % за счет уменьшения ($p < 0,05$) на 31,5% уровня α -когерентности. Изменения показателей когерентности биоритмов симметричных лобных отделов скорее отражают состояние базальных корковых и, возможно, стволовых структур мозга [2, 3, 13, 15].

Отмечаются тенденции к уменьшению ($p > 0,05$) уровней средних височной (T_3T_4) и затылочной (O_1, O_2) МПКГ, обусловленные снижением ($p < 0,05$) значений КГ в дельта- (на 24,5-27,4 %) и альфа-диапазонах (на 18,7-47,7 %).

Таким образом, при анализе изменений МПКГ у исследуемых с ЧМТ максимальная десинхронизация ЭЭГ-активности зафиксирована в центральных отделах коры больших полушарий мозга.

При исследовании реактивности мозга нами были определены и описаны типы реакций ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие [16]:

— I тип — отсутствие достоверных изменений показателей абсолютной спектральной мощности и интегральных коэффициентов (прогностически неблагоприятный);

— II тип (1a подгруппа, 1б подгруппа) — увеличение суммарной мощности (СМ) ЭЭГ-паттерна преимущественно за счет повышения АСМ патологических дельта- и тета-диапазонов (прогностически неблагоприятный);

— II тип (2a подгруппа, 2б подгруппа) — уменьшение СМ ЭЭГ-паттерна преимущественно за счет угнетения δ - и θ -ритмов (прогностически благоприятный);

— III тип (1a подгруппа, 1б подгруппа) — перераспределение мощности за счет активации δ - и θ -ритмов и угнетения α 1-активности (относительно неблагоприятный);

— III тип (2a подгруппа, 2б подгруппа) — реакция перераспределения ЭЭГ-мощности с активаци-

ей мощности α - и β 2-диапазонов за счет редукции дельта-активности (прогностически благоприятный);

— III тип (3a подгруппа, 3б подгруппа) — перераспределение ЭЭГ-активности с увеличением β 2-мощности за счет редукции δ -ритма (прогностически благоприятный).

У исследуемых пациентов с ЧМТ выявлены следующие типы реакций ЦНС [16] на фармакологическое воздействие нейролептика (рис. 1).

Для упрощения изложения материала исследования мы объединили полученные реакции в 4 варианта по принципу адекватности усвоения нейролептика (рис. 1):

1. Усиление дезорганизации — это реакции ЦНС, характеризующиеся ростом дезорганизации ЭЭГ-паттерна. Такие реакции являются показанием к снижению дозы применяемого нейропротектора. Усиление дезорганизации встретилось в 23 % наблюдений и представлено следующими типами: I (7 %), II 1a (7 %), III 1б (9 %).

2. Условно благоприятные реакции ЦНС, перераспределение спектр-мощности с активацией медленноволновых, патологических ЭЭГ-ритмов. Показание к коррекции дозы применяемого нейропротектора. Условно благоприятные реакции ЦНС встретились у 29 % обследуемых и представлены следующими типами: III 1a (27 %), III 1б (2 %).

3. Гипореактивная реакция ЦНС, характеризующаяся снижением дезорганизации ЭЭГ-паттерна. Эта реакция — показание к увеличению дозы применяемого нейропротектора. Гипореактивная реакция ЦНС встретилась в 13% наблюдений и представлена типом III 3в (13 %).

4. Благоприятные реакции ЦНС, с активацией нормальных ритмов ЭЭГ-паттерна. Доза вводимого нейропротектора оптимальна, эффективна. Благоприятные реакции ЦНС встретились у 35 % обследуемых и представлены следующими типами: II 1в (2 %), II 2a (7 %), II 2б (11 %), III 2a (11%), III 2б (4%).

Таким образом, в ответ на введение нейролептика пациентам с ЧМТ в остром периоде наиболее распространенной (28 % всех выявленных ЭЭГ-изменений) являлась условно благоприятная [16] реакция ЦНС III 1a (рис. 1, 2), чаще симметричная (22 %), реже — право- (4 %) или левополушарная (2 %).

Достаточно большое число неблагоприятных реакций ЦНС (II типа 1-й группы и I типа — 23 % всех ЭЭГ-изменений) связано с тяжестью ЧМТ, значительным уровнем угнетения сознания у пациентов данной группы при поступлении (7-12 баллов по шкале ком Глазго), вызванным морфофункциональными нарушениями корково-подкорковых связей.

Реакции ЦНС, характеризующиеся снижением дезорганизации ЭЭГ-паттерна, т.е. прогностически благоприятные, составляли у пациентов данной группы 48 % всех зафиксированных реакций. Из них на долю реакций II типа (II 1в, II 2a, II 2б подгрупп) приходилось 20 %, реакции перераспределения мощности (III тип — III 2a, III 2б и III 3б) составляли 15 % всех изменений ЭЭГ.

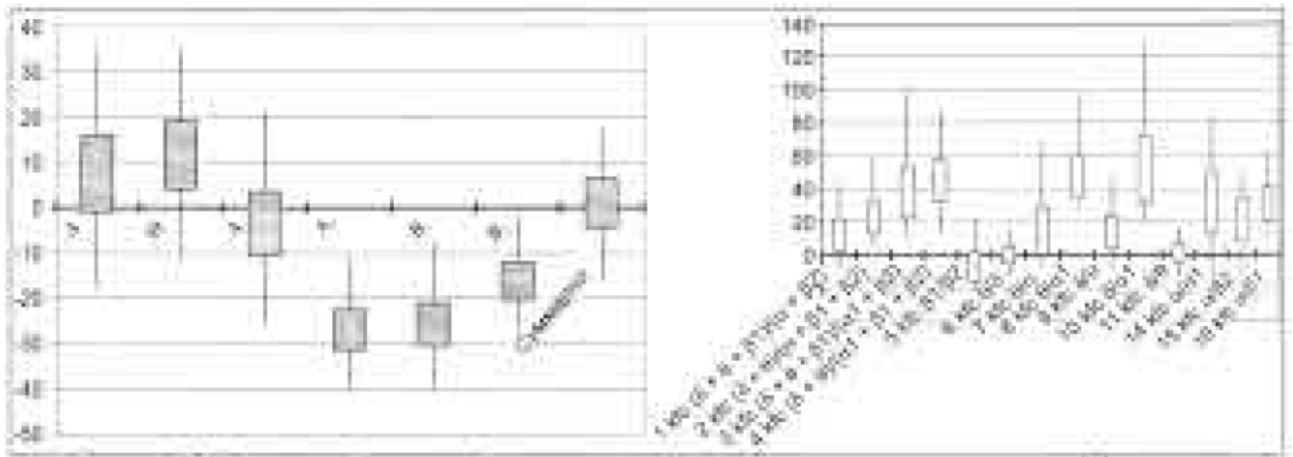


Рисунок 2. Изменения абсолютной спектральной мощности и интегральных коэффициентов при реакции ЦНС III типа 26 подгруппы

Однако 13% прогностически благоприятных реакций — это так называемые гипореактивные реакции ЦНС III 36 подгруппы, которые являются показанием к увеличению дозы применяемого нейропротектора.

Выбор правильной дозы препарата является решающим при применении нейромидина для выхода больного из коматозного состояния. Известно свойство препарата способствовать переходу на более высокую, чем до его применения, степень восстановления сознания [9, 17].

На рис. 4 представлены изменения спектральной мощности ЭЭГ у больного 3., 54 лет, находившегося на лечении в нейрореанимационном отделении ДОКТМО (и/б № 24 734) после тяжелой ЧМТ, после введения нейромидина в различных дозах. Уровень сознания данного пациента при поступлении — кома I (8 баллов по шкале ком Глазго). При начальном исследовании уровень дезорганизации ЭЭГ-паттерна по классификации Е.А. Жирмунской, В.С. Лосева [10, 15, 16] в правой полушарии соответствовал IV типу, 15-й группе, в левой гемисфере — V типу, 16-й группе.

В ответ на фармакологическое воздействие — введение 15 мг нейромидина — была получена реакция III типа 16 подгруппы, которая характеризовалась перераспределением мощности с синхронной

активацией дельта— и бета-ритмов за счет угнетения всех частотных диапазонов α -активности. Такую реакцию ЦНС можно назвать относительно неблагоприятной, так как она свидетельствует об относительном восстановлении функции нейронов в условиях обширных морфоструктурных постишемических повреждений клеток мозга, но отражает умеренные дезорганизационные ЭЭГ-процессы.

В ответ на фармакологическое воздействие — введение 20 мг нейромидина — была получена реакция III типа 26 подгруппы. Она характеризовалась перераспределением ЭЭГ-активности с увеличением α -мощности за счет синхронной редукции высокочастотного $\beta 2$ — и патологического дельта-ритма.

Такая реакция, особенно на стороне поражения, отражает корковые процессы восстановления обратимо поврежденных клеток мозговой ткани, их постсинаптической пропускной способности для высокочастотной стимуляции [16].

В ответ на фармакологическое воздействие — введение 50 мг нейромидина была получена реакция II типа 26 подгруппы, при которой отмечалась синхронность снижения АСМ всех ЭЭГ-диапазонов, что свидетельствует о нормализации корково-подкорковых взаимодействий в ответ на фармакологическое воздействие, отражает усиление активирующих подкорковых влияний [16, 20].

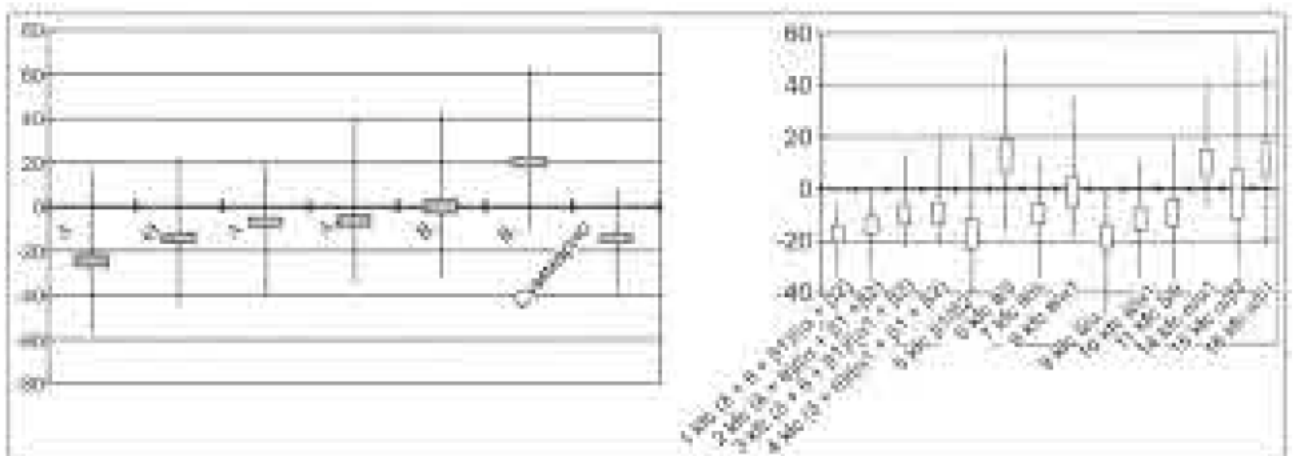


Рисунок 3. Изменения абсолютной спектральной мощности и интегральных коэффициентов при реакции ЦНС III типа 36 подгруппы

В ответ на фармакологическое воздействие — введение 100 мг нейромидина — была получена реакция II типа 1б подгруппы: увеличение СМ за счет повышения АСМ δ -, θ - и β 2-активности при относительной стабильности показателей альфа-диапазона. Реакцию ЦНС II 1б следует отнести к прогностически неблагоприятным, так как она характеризуется нарастанием дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет недостаточности стволовых активирующих влияний с увеличением спектр-мощности патологической, преимущественно δ -волновой активности.

В ответ на фармакологическое воздействие — введение 150 мг нейромидина — была получена реакция II типа 2а подгруппы, которая характеризовалась уменьшением СМ преимущественно за счет угнетения δ - и θ -ритмов с умеренной активацией α -активности. Из изменений II типа наиболее благоприятной следует считать именно II 2а реакцию ЦНС, которая отражает, во-первых, рост активирующих влияний на кору со стороны ретикулярной формации и, во-вторых, угнетение патологической активности δ - и θ -диапазонов.

Таким образом, абсолютно благоприятные реакции ЦНС с активацией нормальных ритмов ЭЭГ-паттерна получены при применении нейромидина в дозе 20 и 150 мг/сутки (рис. 4б, д). Но оптимальной оказалась доза нейромидина 150 мг/сутки, после применения которой больной вышел из комы (рис. 4д).

Симметричные реакции на введение препарата, отражающие не столько уровень межполушарных взаимодействий, сколько уровень подкорково-корковых влияний на фоне фармакореакции нейромидина, составляли у пациентов с ЧМТ около 52% всех реакций ЦНС.

При симметричных реакциях ЦНС изменения межполушарной когерентности, количественного критерия степени общности происхождения электрических явлений на поверхности головы между двумя выбранными точками [12], отражают высокий уровень влияний неспецифических срединных образований мозга на кору у данной категории больных. Однако не только симметричные, но и асимметричные изменения ЭЭГ в ответ на введение нейромидина вызваны динамикой подкорковых активирующих влияний. Можно утверждать, что реакции II типа, выявленные в одном из полушарий, также предопределяются теми или иными воздействиями со стороны ретикулярной формации. Отсутствие достоверных изменений АСМ и ИК в ответ на фармакологическое воздействие нейромидина, т.е. реакция ЦНС I типа, также связано с функциональной недостаточностью подкорковых структур и нарушением нормальных корково-подкорковых связей у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза. На основании проведенного исследования можно заключить, что применение препарата нейромидин показано для больных с ЧМТ в острейшем периоде, требует адекватного дозирования и

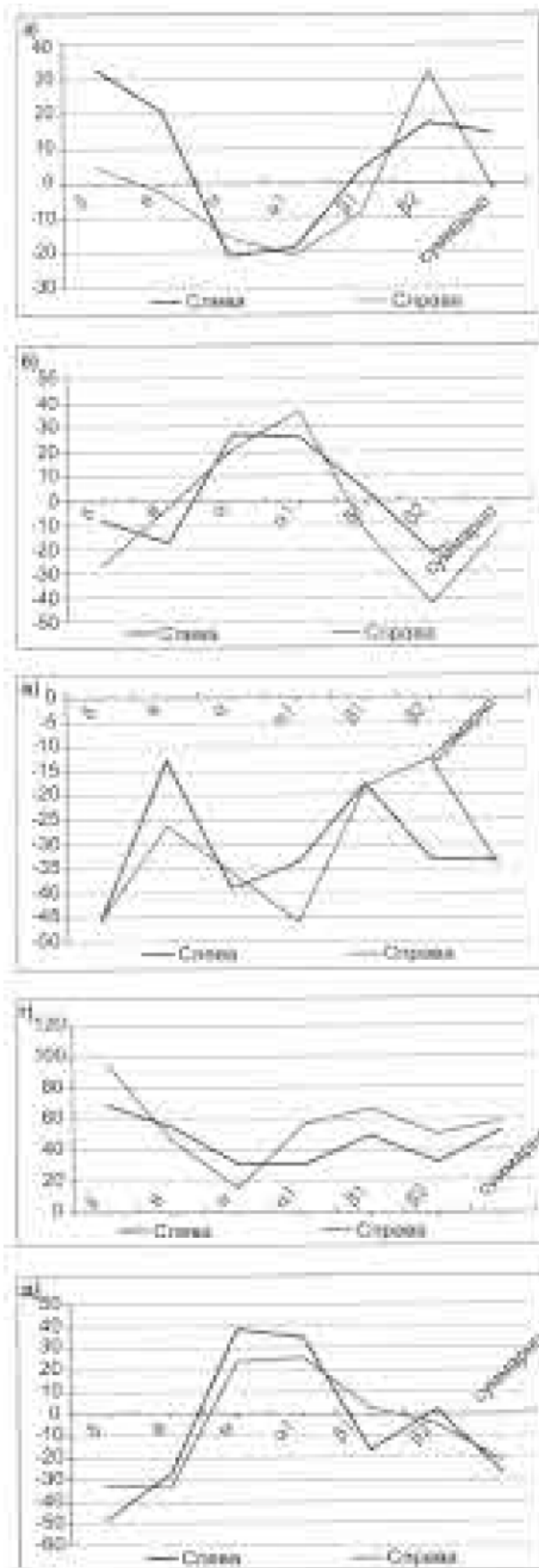


Рисунок 4. Изменения абсолютной спектральной мощности в ответ на введение нейромидина в различных дозах у пациента J. (д/б № 24 734, диагноз: тяжелая ЧМТ), 54 лет: а) 10 мг; б) 20 мг; в) 50 мг; д) 100 мг; е) 150 мг

Таблица 2

Рекомендуемая коррекция дозы нейромидина в группе пациентов с ЧМТ

Оптимальная доза препарата, мг	Степень дезорганизации ЭЭГ ←	Уровень сознания	Исходная доза препарата, мг	→ Степень дезорганизации ЭЭГ	Оптимальная доза препарата, мг
5	Возрастает	Умеренное оглушение	10	Снижается или стабильна	15
5-10	Возрастает	Глубокое оглушение	15	Снижается или стабильна	20
5-15	Возрастает	Сопор	20	Снижается или стабильна	30
5-15	Возрастает	Кома I	30	Снижается или стабильна	45
Отмена	Возрастает	Кома II	30	Снижается или стабильна	45
—	—	Кома III	—	—	—

способствует скорейшему выходу из коматозного состояния.

На основании проведенных исследований мы рекомендуем оптимальные дозировки нейромидина при тяжелой черепно-мозговой травме в зависимости от степени нарушения сознания (табл. 2).

Выводы

1. Использование определения типа реактивности ЦНС в ответ на введение нейромидина с помощью количественной ЭЭГ с применением метода интегральной количественной оценки ЭЭГ-

паттерна позволяет оценивать адекватность применяемой дозы препарата и необходимость ее коррекции.

2. Доза нейромидина у пациентов с ЧМТ зависит от уровня нарушения сознания и должна подбираться по рекомендуемой схеме и корректироваться под нейрофизиологическим контролем.
3. Фармакологической реакцией, свидетельствующей о необходимости повышения дозы препарата, следует считать тип III 36, о необходимости уменьшения дозы вводимого препарата — II 1а, II 1б.

1. Анестезиология: В 5 т.: Авт. пер. с укр. /Под ред. чл.-корр. АМН Украины, д-ра мед. наук, проф. В.И. Черния, д-ра мед. наук, проф. Р.И. Новиковой. —К.: Здоров'я, 2004. — Т. 5: Перспективні напрями в анестезіології та інтенсивній терапії. — С. 335-252.
2. Березина И.Ю., Сумский Л.И. Анализ эквивалентных дипольных источников патологической активности у лиц с органическим поражением головного мозга // Мат-лы Всероссийской науч.-практ. конф. «Количественная ЭЭГ и нейротерапия». — СПб.: Человек и здоровье, 2007. — С. 17.
3. Болдырева Г.Н., Манелис Н.Г., Скорятин И.Г., Фролов А.А. Межцентральные отношения электрических процессов мозга человека при вовлечении в патологический процесс лимбических структур // Физиология человека. — 1997. — Т. 23, № 2. — С. 42-49.
4. Верещагин И.В. Нейронауки в рамках программы «Десятилетие мозга» // Неврологический вестник. — 2001. — Т. XXXIII, вып. 1-2. — С. 5-8.
5. Виберс Д. О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям: Пер. с англ. — М., 1999. — 672 с.
6. Виленский Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб., 1999. — 336 с.
7. Волошин П.В., Мищенко Т.С. До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // Укр. вісник психоневрол. — 2002. — Т. 10, вип. 2(31). — С. 12-17.
8. Гехт Б.М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата // Журнал современной медицины. — 2003. — № 2.
9. Доброхотова Т.А., Зайцев О.С., Гогитидзе Н.В. Применение нейромидина в лечении больных с черепно-мозговой травмой: Методические рекомендации. — М., 2005. — 12 с.
10. Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / Под ред. В.И. Черния. — Д.: Изд-во, 2004. — 200 с.
11. Зозуля В.П. та ін. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу: Методичні рекомендації. —К., 2005. — 63 с.
12. Иванов Л.Б. Проблемы применения когерентного анализа в клинической практике // Мат-лы Всероссийской науч.-практ. конф. «Количественная ЭЭГ и нейротерапия». — СПб.: Человек и здоровье, 2007. — С. 39.

13. Изнак А.Ф., Изнак Е.В. Количественные и топографические ЭЭГ-корреляты дисфункции некоторых мозговых систем при психических расстройствах // Мат-лы Всероссийской науч.-практ. конф. «Количественная ЭЭГ и нейротерапия». — СПб.: Человек и здоровье, 2007. — С. 41.
14. Марино П.Л. Интенсивная терапия: Пер. с англ. / Гл. ред. А.М. Мартынов — М.: ГЭОТАР Медицина, 1998. — 639 с.
15. Острова Т.В., Черний В.И., Шевченко А.И. Алгоритм диагностики реактивности ЦНС методами штучного интеллекта. — Д.: ИПШ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004. — 180 с.
16. Островая Т.В., Черний В.И., Андропова И.А. Особенности реакций ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие при острой церебральной недостаточности различного генеза // Международный неврологический журнал. — 2007. — № 2. — С. 2-11.
17. Парпалей І.О., Осадчук Р.В., Володій М.О. Ефективність застосування ін'єкційних форм нейромідину в комплексній терапії захворювань периферичної нервової системи // Український вісник психоневрології. — 2006. — № 4. — С. 96-99.
18. Педаченко Є.Г. та ін. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із невідкладною нейрохірургічною патологією (черепно-мозкова травма): Методичні рекомендації. — К., 2005. — 47 с.
19. Протоколи надання медичної допомоги хворим з черепно-мозковою травмою. — К., 2006. — 33 с.
20. Русинов В.С., Гриндель О.М., Болдырева Г.Н. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ. — М.: Медицина, 1987. — 256 с.
21. Федин А.И. Профилактика инсульта // Неврологический вестник. — 2005. — Т. XXXVII, вып. 1-2. — С. 93-104.
22. Черний В.И., Островая Т.В. Ишемия мозга и церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2006. — № 1 (д). — С. 16-21.
23. Щекутьев Г.А., Болдырева Г.Н., Волынский П.Е., Машеров Е.Л. Возможности и ограничения классических и современных методов анализа ЭЭГ // Мат-лы Всероссийской науч.-практ. конф. «Количественная ЭЭГ и нейротерапия». — СПб.: Человек и здоровье, 2007. — С. 110.

В.И. Черний, Т.В. Острова, И.А. Андропова
**ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА ТА
 ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦІЯ: НЕЙРОМІДИН В
 АСПЕКТІ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ**

*Донецький національний медичний університет
 ім. М. Горького, Україна*

Резюме. Подані дані клінічного, неврологічного й електроенцефалографічного дослідження в 31 пацієнта віком від 17 до 60 років протягом 7 діб після черепно-мозкової травми. Дослідження проводили до введення нейромідину та на фоні максимальної концентрації препарату в плазмі — через 30 хвилин після введення. За допомогою методу інтегрального кількісного аналізу цілісного ЕЕГ-патерну визначалися коефіцієнти, що відображають співвідношення спектральних потужностей усіх ЕЕГ-діапазонів. Реактивність мозку оцінювалася за зміною абсолютної спектральної потужності й інтегральних коефіцієнтів у відповідь на введення нейротропного препарату. Проводили оцінку змін когерентності ЕЕГ-активності в симетричних лобових, скроневих, центральних і потиличних областях головного мозку. Виявлено 3 типи реакцій ЦНС на фармакологічну дію нейромідину. Використовуючи типи реактивності, оцінювали адекватність вживаної дози препарату та/або необхідність її корекції.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, церебропротекція, нейромідин.

V.I. Cherniy, T.V. Ostrovaya, I.A. Andronova
**CRANIOCEREBRAL INJURY AND
 CEREBROPROTECTION: NEIROMIDIN IN
 EVIDENCE-BASED MEDICINE**

*Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
 Ukraine*

Summary. There are represented the results of clinical, neurological and electroencephalographic research of patients aged from 17 till 60 years old during 7 days after craniocerebral trauma. Researches were conducted before the introduction of neiromidin and on a background of the maximal concentration of the preparation in plasma — in 30 minutes after introduction. The factors reflecting parities of spectral powers of all EEG-ranges were defined by means of the method of the integrated quantitative analysis of a complete EEG-pattern. Brain reactivity was estimated on change of absolute spectral powers and integrated factors in reply to introduction of neurotrope preparation. Estimation of changes of EEG activity coherent was conducted in the symmetric frontal, temporal, central and occipital regions of cerebrum 3 types of the CNS reactions on pharmacological influence of neiromidin were exposed. Using types of reactivity, estimated adequacy of an applied preparation doze and/or necessity of its correction.

Key words: craniocerebral injury, cereberoprotection, neiromidin.

С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев

НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ

*Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии,
Санкт-Петербург*

Ключевые слова: нейропластичность, аксон, синапс, проводимость.

Длительное время в неврологии господствовало представление о «статичности» функциональной организации ЦНС, которое опиралось на анатомо-функциональную корреляцию, наблюдающуюся у пациентов с повреждением мозговой ткани [29]. Тем не менее положительные результаты лечения пациентов с обширными инсультами головного мозга корковой и подкорковой локализации заставили пересмотреть это представление. Для изучения механизмов, лежащих в основе этих компенсаторных феноменов, было проведено большое количество исследований — в начале *in vitro*, затем на животных, а с развитием методов нейровизуализации и на людях — так родилась концепция нейропластичности ЦНС [3, 5, 6, 19].

Нейрофизиологические основы нейропластичности

Нейропластичность представляет собой совокупность различных процессов ремоделирования синаптических связей, направленных на оптимизацию функционирования нейрональных сетей [29], и играет решающую роль в процессах филогенеза и онтогенеза (при установлении новых синаптических связей, возникающих при обучении, а также при поддержании функционирования уже сформированных нейрональных сетей — первичная (естественная) нейропластичность) [30]; после повреждения структур нервной системы, в ходе восстановления утраченных функций — посттравматическая или постинсультная нейропластичность [78].

Более того, все эти динамические процессы должны быть сбалансированы для нормального функционирования организма в целом, формируя, таким образом, гомеостатическую нейропластичность [76].

Эксперименты на животных

Множество экспериментов, проведенных на животных за последние 20 лет, показали, что функциональная организация нейрональных структур коры головного мозга может быть подвержена модуляции в процессе обучения, а также при повреждениях периферической нервной системы (ПНС) или ЦНС [2].

Модуляция структуры соматосенсорных проекционных зон в коре головного мозга была изучена при периферической сенсорной депривации такой, как деафферентация при местной анестезии, пересечении или лигировании периферических нервов, ампутации конечностей [52]. При этом область коры головного мозга, соответствующая поврежденному кожному рецептивному полю, становилась восприимчивой для стимулов из прилежащих сенсорных участков. Таким образом, функциональная зона коры, прилежащая к депривированному корковому полю, расширялась за счет последней. В случае, когда подобный процесс является острым (происходит в течение минут), в его основе, по всей вероятности, лежит активация «молчащих» внутрикорковых связей. Указанная реорганизация может быть: обратимой, ставя вопрос о ее адаптационной ценности; сохраняющейся в течение 1 ч или даже усиливающейся за счет процесса ремоделирования нейрональных структур в последующие месяцы [68]. Сходные изменения наблюдались также и в первичной моторной зоне коры головного мозга (M1) при повреждениях периферических нервов, когда происходило расширение корковых полей, прилежащих к соматотопической зоне, соответствующей поврежденной части тела [8, 73].

После повреждения коры головного мозга в области первичной проекционной соматосенсорной зоны происходит перераспределение утраченных корковых представительств как в близлежащие, так и в отдаленные корковые поля. Так, было установлено, что у обезьян после церебрального инсульта с захватом зоны 3b восстановление центральной проекции, соответствующей кончикам пальцев рук, имеющих большое значение в поведенческих реакциях, происходило в новом месте зоны 3b. Более того, у обезьян, которые приобрели в процессе тренировок определенные сенсомоторные навыки, было выявлено расширение коркового представительства пальцев рук за счет зоны 1, а также появление проекции кожной чувствительности в области кончиков пальцев в зоне 3a — в тех зонах, которые до этого момента отвечали лишь за проприоцептивные стимулы [79]. Эти данные подтверждают на-

личие постинсультной нейропластичности, которая моделируется в процессе реабилитации [6].

Сходные процессы наблюдались и при повреждении двигательных центров. Так, вскоре после формирования очага инсульта в зоне М1 коры головного мозга, отвечающей за кисть у обезьян, было выявлено появление моторного представительства этой кисти в коре головного мозга к центру от патологического очага в той зоне, в которой ранее была центральная моторная проекция области локтя и плеча [70]. Исключительная роль этого вновь образованного представительства была доказана путем его обратимой инактивации с использованием гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) агониста мусцимола, при этом возникало резкое угнетение целенаправленных движений в противоположной кисти; в ипсилатеральной же кисти изменений не наблюдалось [70]. Напротив, при инактивации премоторной зоны в обеих дополнительных моторных областях коры ипсилатерально повреждению не происходило какого-либо изменения паттерна движений. После формирования аналогичного очага в зоне М1 у взрослых обезьян ингибирование премоторной области коры на стороне поврежденного полушария способствовало угнетению восстановленного уровня движений в соответствующей кисти, наводя на мысль о том, что механизмы, лежащие в основе постинсультной нейропластичности, различны в зависимости от временных параметров [46].

Эксперименты на животных показали [55], что обучение двигательным навыкам в зависимости от его интенсивности способно расширить область коркового представительства задействованных мышц. Также было показано, что после повреждения зоны М1 ряд реабилитационных мероприятий, таких как выполнение активных движений «с сопротивлением», способны реорганизовать нейрональную структуру интактной коры, прилежащей к очагу, что, возможно, играет важную роль в восстановлении двигательных функций за счет активизации структур неповрежденной коры (феномен, получивший название «рекрутинг») [55].

Ряд исследований [80] по изучению возможности потенциации постинсультной нейропластичности показал очевидный нейропротекторный эффект длительного лечения пирацетамом.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе нейропластичности

Для объяснения феномена нейропластичности было выдвинуто несколько гипотез, затрагивающих разные уровни организации нервной системы.

На ультраструктурном уровне процесс первичной (естественной) нейропластичности происходит на нескольких этапах развития организма: в период цито- и гистогенеза в ходе пролиферации и специализации дендритов и аксонов; в период клеточной миграции, дифференцировки и синаптогенеза; на этапе формирования окончательных нейрональных цепей, который сопровождается апоптозом,

аксональной регрессией, деградацией клеток и синапсов. Последний этап позволяет элиминировать избыточные нейронные ассоциации, повышая специфичность каждой нейрональной цепи в отдельности — особенно, в соответствии с концепцией D. Hebb [29], при обучении, основанном на повторении, — и усилить, таким образом, потенциал нейропластичности системы в целом [1].

Результаты недавних исследований [24] позволяют утверждать, что синапс представляет собой не статическое, а динамическое образование, нейропластический потенциал которого лежит в основе функциональных изменений на макроскопическом уровне. Установлено, что повторная стимуляция пресинаптической мембраны способствует усилению (или уменьшению) влияния на постсинаптический нейрон [50]. Этот процесс позволяет осуществить динамический контроль над потоком информации в нейрональных системах и объяснить следующие феномены.

Долговременная потенциация — длительное повышение синаптической активности после кратковременной интенсивной стимуляции. В некоторых случаях такая стимуляция вызывает резкое усиление синаптической активности с последующим быстрым снижением до исходного уровня — механизм, который был обнаружен в гиппокампе и смоделирован также в зоне М1 [5]. Долговременная депрессия — противоположный процесс, играющий важнейшую роль в обучении и запоминании.

Также установлено, что некоторые синапсы способны к регуляции своей собственной активности — явление, получившее название «метанейропластичность» [22].

В соответствии с правилом D. Hebb [29], утверждающем, что в основе обучения и запоминания при повторении заданий лежит изменение синаптической активности одновременно задействованных нейронов было показано, что при обучении моторным навыкам посредством долговременной потенциации активизируются горизонтальные связи в зоне М1, контралатеральной по отношению к тренируемой конечности [63].

Выяснено, что основу гомеостатической нейропластичности, наиважнейшей в регуляции процесса пластичности, составляют механизмы синаптической стабилизации, особенно посредством регуляции активности рецепторов альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты (AMPA) [29, 38, 77].

Нейропластичность можно представить как изменение биоэлектрической активности изолированных нервных клеток и синаптических связей в системе взаимодействующих центров. При этом одним из важнейших параметров, лежащих в основе оптимального моделирования нейрональных сетей, является синхронная активизация их определенных составляющих [42]. Например, для достижения значимой реорганизации структуры первичного коркового представительства слухового анализатора необходима

абсолютная синхронность между временными параметрами переменной электростимуляции базальных ганглиев и звуковыми стимулами [37].

Стабильность работы корковых систем головного мозга, связанных между собой динамическими функциональными связями, поддерживается работой ингибиторных вставочных ГАМК-нейронов. В нормальных условиях эти нейроны блокируют горизонтальные связи, особенно между пирамидными клетками. Однако во время сенсорной депривации или обучения ингибирование подавляется, и внутрикорковые связи становятся функционально активными, что лежит в основе кратковременных нейропластических изменений. Этому процессу также способствуют особенности таламо-корковые связей и механизмов, лежащих в основе быстрого изменения уровня возбудимости нейронов и синапсов при модуляции ГАМК-ингибирования [47].

Нейроглия играет одну из ведущих ролей в модуляции нейрональной активности. Глиальные клетки способны обмениваться между собой информацией с помощью потока межклеточного кальция, щелевых контактов, а также посредством химических мессенджеров.

Благодаря анатомическому расположению между синапсами и сосудами астроциты представляют собой важнейшее составляющее нейро-васкулярного барьера, регулирующего энергетический метаболизм. За счет высвобождения нейротрансмиттеров и других внеклеточных сигнальных молекул глия способна регулировать возбудимость нейронов, а также модулировать активность синаптической передачи в нейрональных сетях в целом [21].

В период развития головного мозга глиальные клетки играют одну из решающих ролей в координации нейрональной миграции из субвентрикулярной зоны в кору.

Существуют многочисленные модификации фенотипа нейронов и клеток глии.

При экспериментах на животных и *in vitro* на нейрональном уровне был выявлен спрутинг аксонов и дендритов, а также неосинаптогенез [2]. В процессе обучения нейропластические изменения корковых рецептивных полей сопровождаются реорганизацией работы синапсов, что предположительно лежит в основе ремоделирования нейрональных сетей. Морфологические изменения синаптических структур могут быть также вызваны повреждением головного мозга. Ранние структурные изменения (количество, размер и форма дендритов) были обнаружены через некоторое время после повреждения головного мозга, что связано по всей вероятности с синтезом новых протеинов, а также с действием ряда факторов роста и нейротрофинов [58]. Как отдельный механизм гомеостатической нейропластичности была выделена роль AMPA-рецепторов и интегринов в закреплении произошедших морфологических изменений [6, 10].

Более того, выявлено, что аксоны способны к спонтанной регенерации и элонгации. Однако после

повреждения некоторые молекулы, расположенные во внеклеточном пространстве или ассоциированные с миелином, могут ингибировать аксональный рост [28].

Глиальные клетки имеют выраженную изменчивость фенотипа. Их морфология претерпевает значительные изменения во время миграции, специализации и дегенерации нейронов. Таким образом, астроциты должны постоянно приспосабливаться к изменениям, происходящим в структуре вещества головного мозга. Было доказано, что размер глиальных клеток в значительной мере подвержен модификации, что происходит иногда достаточно быстро (в течение нескольких часов) как в норме, так и после повреждения [12, 15, 16].

Как было доказано, вопреки утверждению о том, что новые нейроны не способны образовываться в головном мозге взрослых млекопитающих, нейрогенез все-таки происходит в области обонятельной луковицы [25], зубчатой борозды и даже в неокортексе [26]. *In vitro* нейрогенез наблюдался при использовании полипотентных клеток-предшественниц, полученных из коры височной доли, гиппокампа и подкоркового белого вещества у человека, больного эпилепсией [57]. Эти новые нейроны, возможно, играют определенную роль в ходе обучения и запоминания, реализуемом посредством модуляции нейросинаптических связей, возникновения новых контактов и формирования нейрональных сетей. В процессе посттравматической нейропластичности также возможен нейрогенез. После повреждения коры головного мозга у взрослых мышей *in situ* в области неокортекса, где в обычных условиях нейрогенеза не происходит, образуются клетки-предшественницы нейронов [48]. Таким образом, существует возможность использовать эндогенные полипотентные клетки-предшественницы *in situ* для замещения нейронов, поврежденных при травме головного мозга [3, 34].

В настоящее время изучается совокупное влияние некоторых факторов таких, как нейротрофины, генная экспрессия [32], окружающая среда, стресс и упражнения [14] на процесс нейропластичности. Одним из результатов подобного влияния является изменение социального поведения человека, что также является объектом изучения ряда исследователей [32].

Ряд ультраструктурных процессов может привести к функциональной реорганизации головного мозга на макроскопическом уровне.

Термин «диашиз» употребляется для описания процессов, лежащих в основе функциональных нарушений, происходящих непосредственно после повреждения головного мозга. Под ним подразумевается совокупность электрофизиологических, метаболических и гемодинамических изменений структур, расположенных на отдалении от места локального поражения [20]. Последующее разрешение этого состояния может быть этапом спонтанного восстановления [3].

Динамическая организация значимых зон с множеством представительства одной и той же функции в разных участках определенной области («функциональные излишки») позволяет компенсировать состояние пациентов при инфарктах в значимых зонах головного мозга. Это происходит за счет феномена локальной гипервозбудимости, способствующей активизации соседних «запасных» участков [12, 49].

При обширных очагах процесс восстановления функций лишь за счет активизации «запасных» представительства будет недостаточным. Поэтому возможно вовлечение других зон конкретной функциональной сети как расположенных вокруг очага повреждения, так и отдаленных зон ипсилатерального полушария [61]. Также вероятно активизация функционально гомологичных структур противоположной гемисферы [6, 22].

В том случае, когда ишемический очаг захватывает множество значимых центров внутри функциональной сети, возможна активизация структур, изначально не связанных с данной конкретной функцией — перекрестномодальная нейропластичность [41]. Так, пациенты с врожденной слепотой обладают повышенной слуховой пространственной ориентировкой вследствие дополнительной активизации участков зрительной коры при звуковой стимуляции [64, 65]. В то же время у пациентов с врожденной глухотой при раздражении зрительного анализатора активизируется слуховая зона коры [22, 38]. Как у слепых [71], так и у глухих [44, 68] больных отмечается повышенная тактильная чувствительность с возбуждением соответственно зрительной или слуховой коры при выполнении соматосенсорных заданий. Также была выявлена взаимосвязь между сенсорной депривацией и когнитивными функциями, возникающая по всей видимости, вследствие наличия обширных функциональных связей в головном мозге [54, 77]. Другим открытием, подтверждающим функционально адаптивную ценность сенсорного замещения, было выявление снижения тактильной чувствительности при транскраниальной магнитной стимуляции области зрительной коры у слепых пациентов, в то время как у нормально видящих волонтеров контрольной группы такого феномена не отмечалось [3, 12, 13].

Подобные сведения могут помочь прогнозировать успех применения сенсорных имплантов; наименее эффективным будет использование кохлеарных имплантов у глухих пациентов с развитой перекрестно-модальной нейропластичностью [43], так как в этом случае возможен рекрутинг значительных участков слуховой коры в функциональные сети анализаторов другой модальности.

В случаях, когда при инсультах происходит повреждение не только первичных проекционных, но и унимодальных ассоциативных зон, способных компенсировать возникшие нарушения, возможна активизация гетеромодальных ассоциативных полей, таких как дорсолатеральный участок префронталь-

ной или интрапариетальной коры [4, 11]. При этом в головном мозге не происходит фактического восстановления утраченных функций, а формируется когнитивная стратегия поведения по максимальной компенсации дефицитарного состояния [69].

Ультраструктурные изменения и нейрогенез приводят к макроскопическим морфологическим изменениям головного мозга, которые можно обнаружить с помощью морфометрических методов исследования, таких как, например, воксел-морфометрия.

Так, размеры левой височной доли могут служить анатомическим маркером левополушарной специализации для языковых способностей [35]. Объем первичной моторной зоны, височной доли и передней части мозолистого тела увеличен у музыкантов [74]. Величина медиально-височных структур может коррелировать со способностью узнавания лиц, а размер гиппокампа увеличен у таксистов, что, по мнению ряда исследователей [49], связано с развитием способности к пространственно-временному ориентированию.

Уплотнение белого вещества фронто-темпорального тракта обнаруживается у подавляющего большинства детей с доминантным левым полушарием, отвечающим за речь; это подтверждает факт этапного и асимметричного взросления в период детства [56]. В 1994 г. J. Ringo и соавт. [62] выдвинули теорию, объясняющую возникновение феномена латерализации функций в головном мозге человека. Она основывалась на утверждении, что с увеличением массы головного мозга возрастает расстояние между участками коры больших полушарий противоположных сторон (в особенности, принимая во внимание тот факт, что межполушарные комиссуральные волокна имеют достаточно извитую траекторию). Таким образом, создается естественное ограничение, препятствующее межполушарному взаимодействию и способствующее латерализации определенных функций. В ходе ряда исследований [59] была выявлена асимметрия между объемом белого вещества правого и левого полушарий у взрослых, причем пропорционально речевой латерализации. Это в соответствии с теорией J. Ringo и соавт. [62] подтверждает наличие расширенных внутримушарных связей у людей с более латерализованными функциями.

Естественная нейропластичность

Несмотря на представление о «статичности» соматотопической организации (гомункулус Пенфилда), недавние исследования на здоровых добровольцах показали, что существуют множественные представительства двигательных стереотипов, иерархическим образом организованные и перекрывающие друг друга в пределах первичной сенсомоторной области коры [31].

Область M1 разделена на 2 поля (переднее и заднее) в соответствии с анатомическими, нейрохимически-

ми и функциональными критериями. Установлено, что заднее поле задействовано в большей степени при выполнении тонких движений [25]. Отдельные участки в пределах области М1 отвечают за функцию конкретных мышц, в то время как другие координируют работу различных мышечных групп в процессе поддержания определенных поз и выполнения более сложных движений, в особенности требующих участия обеих рук. Таким образом, центральное представительство мышц и соответственно движений организовано в коре головного мозга по мозаичному принципу, что облегчает нейрональные перестройки в области М1 при обучении [12].

При выполнении функциональных нейровизуализационных исследований головного мозга в период обучения двигательным навыкам была выявлена активизация зон, расположенных в непосредственной близости от основной моторной области [8] — факт, свидетельствующий о рекрутинге прилежащих к двигательной коре участков для облегчения процесса обучения. Подобный феномен может быть как кратковременным, так и долговременным. Эти наблюдения подтверждают роль первичной сенсомоторной области, более сложную по сравнению с простым контролем над движениями, а именно — обучение моторным навыкам, создание внутренних образов.

Наиболее важными параметрами рассмотренной мозаичной структуры являются ее временные характеристики. Многочисленные электрофизиологические исследования показали изменение активности изолированных нейронов сенсомоторной коры после обучения, а также изменения осцилляции нейрональной активности в этой же области при выполнении двигательных упражнений [72]. Наблюдаемые осцилляторные феномены могут отражать синхронную активность нейронов коры, а также, возможно, способствуют модификации нейрональных ансамблей, вовлеченных в двигательный акт посредством модуляции взаимоотношений между их временными параметрами [13].

Нейропластичность подразумевает также изменение активности вторичных структур сенсомоторной системы, таких как дополнительная моторная область, латеральная премоторная зона коры, поясная извилина, мозжечок, таламус, островковая и задняя париетальная зона коры. Изменения нейрональных связей в пределах всей функциональной сети также относятся к проявлениям нейропластичности, что было выявлено при оценке соотношения активности между отдаленными областями, регулирующими сенсомоторную функцию [3].

В соответствии с современными представлениями, в основе речевых и когнитивных процессов лежат пространственно-временные взаимоотношения параллельно функционирующих корково-корковых и корково-подкорковых нейрональных сетей. В них происходит одновременная или же последовательная активизация мозаичных иерархически организованных областей, функциональная значимость которых крайне вариабельна и индивидуальна [51]

Перспективы терапии

Реабилитация, по своей сути, представляет повторное выполнение определенных заданий, целью которых является стимуляция нейропластичности, что приводит в итоге к закреплению стереотипа одного движения и ингибированию другого.

С помощью методов функциональной нейровизуализации было показано, что активация сенсомоторных областей коры головного мозга может быть вызвана наблюдением за каким-либо двигательным актом, его мысленным образом или же пассивной тренировкой [45]. У пациентов после инсульта сеансы тренировки способны расширить область представительства двигательного стереотипа в зоне М1 коры головного мозга, при этом наблюдается корреляция с расширением объема движений [33, 45]. Достаточно перспективно использование метода выполнения активных движений «сопротивлением». Ежедневное 6-часовое проведение подобной процедуры расширяет границу моторной зоны коры. И наоборот, иммобилизация конечностей способна привести к уменьшению зоны ее коркового представительства [75]. Тем не менее до настоящего времени существуют противоречия относительно времени начала проведения реабилитации. Так, было показано, что назначение физических упражнений в раннем периоде после травмы головного мозга прогностически ухудшает результат реабилитационных мероприятий [47].

Нет единого мнения и относительно лечения афазии. В ходе ряда исследований показана эффективность речевой терапии, в то время как по результатам других [16] — существенного улучшения от нее получено не было, что, возможно, отражает различие в интенсивности тренировок. Было выяснено, что лечение афазии эффективно при занятиях как минимум на протяжении 1 ч в день в течение 3 мес, при условии начала речевой терапии сразу же после манифестации инсульта (минимум 90 ч занятий «с сопротивлением»). При этом с помощью исследований [60] методами нейровизуализации, проведенных до и после курса занятий, было доказано, что происходит структуризация речевой зоны коры, в особенности за счет реактивации зоны Брока и левой надкраевой извилины, а также возможна активизация областей правого недоминантного полушария. В настоящее время для лечения афазии общепринята интенсивная индивидуальная речевая терапия, специфическим образом адаптированная для каждого афатического синдрома.

В ходе изучения влияния фармакологических препаратов на восстановление моторных функций головного мозга после инсульта и травматического повреждения было выявлено, что модуляция движения может быть достигнута при использовании норэпинефрина, пароксетина, флуоксетина, нейромидина и лоразепама, т.е. веществ, влияющих на долговременную потенциацию. Некоторые из вышеперечисленных препаратов, например, нейромидин за счет способности блокировать калиевую проницаемость мембраны и временно ингибировать

холинэстеразу обладают уникальным свойством многоуровневой нейропротекции холинергических нейронов, что предупреждает нейродегенеративный процесс, вызванный «глутаматной агрессией» во время оксидантного стресса.

Ряд нейровизуализационных исследований [3] с использованием томографии позитронно-эмиссионной (ПЭТ) показал эффективность применения амфетамина, бромокриптина и пирацетама в лечении речевых расстройств, как препаратов, способствующих реактивации структур левого полушария.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — другой подход к модуляции нейропластичности. При ТМС происходит активизация или же наоборот торможение (в зависимости от частоты) определенных зон коры головного мозга, осуществляемая за счет стимулирования долговременной потенциации. ТМС способна быстро и на продолжительное время активизировать зону М1. Подобная потенциация облегчает процесс обучения моторным навыкам и реабилитации в целом. И наоборот, у пациентов, например с дистонией по типу писчего спазма, повторная низкочастотная ТМС вызывает торможение зоны М1, что временно нормализует корковое представительство руки в этой области [2].

ТМС способна также модулировать высшие корковые функции — облегчать обучение, узнавание визуальных образов, улучшать память, аналоговое мышление и принятие решений, т.е. позволяет реорганизовать нейрональные сети посредством модуляции их связей и может быть использована для нейрокогнитивной реабилитации [67]. В некоторых работах [36] было предложено синхронизировать повторную ТМС и ритм электроэнцефалограммы (ЭЭГ), в особенности — γ -волн, с целью усиления связей внутрифункциональных сетей.

ТМС можно совмещать с разными реабилитационными процедурами или же применением фармакологических препаратов для потенциации влияния на нейропластичность. ТМС находит также свое применение в лечении других нозологий: депрессии, острой и хронической боли, эпилепсии, тиков и обсессивно-компульсивных расстройств при болезни Туретта.

Применение длительной электрической стимуляции головного мозга было значительно усовершенствовано за последнее время, особенно в отношении проблемы лечения двигательных нарушений. Высокочастотная стимуляция глубоко расположенных ядер серого вещества головного мозга способна модулировать функцию корково-подкорковых трактов, улучшая двигательную, а также когнитивную и поведенческую функции при болезни Паркинсона, дистонии, эссенциальном треморе. Более того, стимуляция глубинных структур головного мозга применяется в случаях труднокурабельной кластерной головной боли, психиатрических заболеваний, в особенности компульсивно-обсессивных расстройств, а также при резистентной к лечению эпилепсии [12].

Длительная электростимуляция центральной области коры головного мозга с применением экстрадуральных электродов используется для модуляции нейрональных функциональных сетей, в особенности при двигательных нарушениях и хронической боли [11].

Хирургические операции на головном мозге обычно применяются в нейроонкологии и при резистентной к лечению эпилепсии. Они особенно оправданы при низкокодифференцированных глиомах. В исследованиях последних лет [17] был доказан факт функционального перераспределения после оперативных вмешательств на головном мозге, возникающего как результат активизации латентных внутрикорковых связей. Этот процесс может носить длительный характер, приводя к ремоделированию функциональных связей в ипси- и контралатеральных гемисферах, что выявлено при проведении пре- и постоперационных МРТ-исследований головного мозга [40]. Подобная компенсаторная реструктуризация, затрагивающая сенсомоторную и когнитивную функции, была обнаружена при резекции первичных речевых, а также ассоциативных уни- и мульти-модальных зон, например островковой зоны лобной доли, левой нижней фронтальной извилины, дорсолатеральной префронтальной коры или же задних височных областей [4].

Оперативные вмешательства запускают каскад компенсаторных механизмов, которые в итоге приводят к активизации латентных нейрональных сетей. Этот феномен лежит в основе проведения повторных хирургических операций, при которых становится возможным удаление больших объемов ткани без развития какого-либо значительного функционального дефицита. Например, некоторым пациентам в качестве первичного оперативного вмешательства была выполнена субтотальная резекция опухоли головного мозга, прорастающей в значимые проекционные центры коры. Несколько лет спустя опухоль рецидивировала и была произведена повторная операция с использованием интраоперационного функционального картирования, которое показало четкую реструктуризацию значимых проекционных центров (сенсорных, моторных и речевых). Таким образом, после первичной операции произошла активизация латентных прилежащих участков, которые взяли на себя функции заинтересованных зон. Это позволило в дальнейшем выполнить тотальное иссечение опухолевой ткани без развития выраженного функционального дефицита [18].

Использование нейропластического потенциала головного мозга позволяет оптимизировать объем хирургического вмешательства в нейроонкологии, например при операциях на так называемых «неоперабельных стратегически значимых зонах» с сохранением удовлетворительного качества жизни пациентов [4].

Тем не менее использование нейропластичности возможно лишь при сохранности подкорковых связей. Исследования, у перенесших инсульт больных

показало, что при поражениях белого вещества развивается стойкий функциональный дефицит [53]. Поэтому в случаях операций в пределах значимых зон головного мозга представляется необходимым использование интраоперационной подкорковой стимуляции для предупреждения развития последующих осложнений, которые всегда возможны, несмотря на наличие нейропластического потенциала.

Несмотря на то что исследования по трансплантации клеток находились длительное время в фазе экспериментов на животных, результаты недавних работ позволяют использовать их и применительно к людям. Лучшим примером служит улучшение когнитивной и двигательной функции после трансплантации фетальных нейробластов полосатого ядра головного мозга при болезни Гентингтона, реализующееся по результатам ПЭТ за счет восстановления стриато-корковых связей [7]. Также хорошие результаты были получены после пересадки дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона, особенно в область скорлупы, при этом выраженность метаболических изменений коррелировала с количеством трансплантированной ткани [6].

Для лечения постинсультных двигательных расстройств, возникающих при поражении базальных ганглиев, предлагается использовать трансплантацию культивированных человеческих нейронов. Установлено, что улучшение двигательной функции в этом случае отмечается у половины пациентов, а по результатам ПЭТ выявляется корреляция между клиническими данными и степенью изменения регионального метаболизма глюкозы [66].

Исследуется возможность трансплантации плюрипотентных стволовых клеток, в том числе клеток предшественниц гемопоэза, способных в зависимости от условий дифференцироваться как в нейроны, так и в клетки глии. Использование стволовых клеток более предпочтительно при опухолях головного мозга или же после его травматического повреждения [39]. Считается, что для оптимального применения трансплантации клеток необходима дополнительная стимуляция аксонального роста, ингибирование факторов, играющих негативную роль в процессе регенерации (главным образом формирование глиальных рубцов), а также модуляция иммунного ответа [9].

Сопряжение мозг-компьютер (СМК) основано на саморегуляции ЭЭГ-активности, которая может быть зарегистрирована над волосистой частью головы, а также же с помощью электрода, имплантированного в зону М1 или в подкорковые структуры головного мозга; саморегуляции уровня оксигенации крови, регистрируемого с помощью функциональной МРТ в режиме реального времени. Целью СМК является управление движениями курсора или же нейропротезным устройством, выбор букв или символов на дисплее компьютера. СМК осуществляется за счет преобразования электрофизиологических или же гемодинамических данных в сигналы, которыми можно контролировать внешние устройства, в идеале с визуальной, проприоцептивной или же аудиальной обратной связью [10].

Такие устройства позволяют в той или иной степени восстановить возможность общения у парализованных пациентов, в особенности при синдроме «запертого человека».

В заключение следует сказать, что за прошедшие годы концепция пространственно-временного функционирования головного мозга претерпела значительные изменения. В настоящее время головной мозг представляется структурой, состоящей из интерактивно распределенных морфологически и функционально динамических глио-нейросинаптических сетей, способных к модуляции под воздействием внешних стимулов. В состав каждой из них входят несколько стратегически важных или модулирующих центров, которые в зависимости от собственных пространственно-временных связей определяют поведенческие реакции. Стабилизация всей системы осуществляется посредством гомеостатической нейропластичности.

Дальнейшее изучение этого феномена позволит управлять нейропластическим потенциалом головного мозга и, таким образом, осуществлять регуляцию активности значимых центров, способствуя функциональному восстановлению при их повреждении. Знание патофизиологических механизмов на макро- и микроскопическом уровне, лежащих в основе нейропластичности, позволяет совершенствовать терапевтические подходы к восстановлению утраченных функций и улучшению качества жизни пациентов с заболеваниями и травмами нервной системы.

1. Аведисова А.С. Нейропластичность и патогенез депрессии: новые данные. Психиатр и психофармакотер 2004;6:6:312—314.
2. Живолупов С.А. Травматические поражения нервных стволов конечностей и сплетений (клинические экспериментальные и морфологические исследования): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Санкт-Петербург: ВМедА 2000;45—65.
3. Одинак М.М., Живолупов С.А., Федоров К.В., Лифшиц М.Ю. Нарушения невральности проводимости при травматических невропатиях (патогенез, клинические синдромы, диагностика и лечение). Воен-мед журн 2008;329:2:28—39.
4. Araque A., Carmignoto G. Dynamic signaling between astrocytes and neurons. Ann Rev Physiol 2001;63:795—813.
5. Aroniadou V., Keller A. Mechanisms of LTP induction in rat motor cortex in vitro. Cereb Cortex 1995;5:353—362.
6. Azari N.P., Seitz R.J. Brainplasticity and recovery from stroke. Am Sci 2000;88:5:426—431.
7. Bachoud-Levi A., Remy P., Nguen J. et al. Motor and cognitive improvement in patients with Huntington disease patients. Brain 2004;127:65—72.

8. Bischoff-Grethe A., Goedert K., Willingham D. Neural substances of response-based sequence learning using fMRI. *J Neurosci* 1994;14:3775—3790.
9. Cairns K., Finklestein S. Growth factors and stem cells as treatment for stroke recovery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:Suppl 1:135—142.
10. Calautti C., Warburton E.A., Baron J.C. Functional neuroimaging and recovery of function following brain damage in adults 2nd Ed. . *Handbook Neuropsychol* 2003;9:122.
11. Canavero S., Bonicalzi V. Therapeutic extradural cortical stimulation for central and neuropathic pain: a review. *Clin J Pain* 2002;18:48—55.
12. Chen R., Cohen G. Nervous system reorganization following injury. *Neuroscience* 2002;111:4:761—773.
13. Cohen L., Celnik P., Pascual-Leone A. et al. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 1997;389:180—183.
14. Cotman C.V. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002;25:295—301.
15. Dhandapani K.M., Mahesh V.B., Brann D.W. Astrocytes and brain function: implications for reproduction. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;253—260.
16. Doesborgh S., van de Sandt-Koenderman M., Dippel D. et al. Effects of semantic treatment on verbal communication and linguistic processing in aphasia after stroke: a randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35:141—146.
17. Duffau H. Acute functional reorganisation of the human motor cortex during resection of central lesions: a study using intraoperative brain mapping. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2001;70:506—513.
18. Duffau H., Denvil D., Capelle L. Long-term reshaping of language, sensory and motor maps after glioma resection: a new parameter to integrate in the surgical strategy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2002;72:511—516.
19. Farr T.D., Whishaw I.Q. Quantitative and qualitative impairments in skilled reaching in the mouse after a focal motor cortex stroke. *Stroke* 2003;33:1869—1875.
20. Feeney D.M., Baron J.C. Diaschisis. *Stroke* 1986;17:817—830.
21. Fields R., Stevens-Graham B. New insights into neuron-glia communication. *Science* 2002;298:556—562.
22. Finney E., Fine I., Dobkines K. Visual stimuli activate auditory cortex in the deaf. *Natl Neurosci* 2001;2:1171—1173.
23. Fischer T., Blazis D. et al. Metaplasticity at identified inhibitory synapses in aplysia. *Nature* 1997;389:860—865.
24. Foeller E., Feldman D. Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:89—95.
25. Geyer S., Ledberg A., Schleicher A. et al. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 1996;382:805—807.
26. Gould E., Reeves A.J., Graziano M.S. et al. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999;15:548—552.
27. Gould E., Gross C. Neurogenesis in adult mammals: some progress and problems. *J Neurosci* 2002;22:619—623.
28. GrandPre T., Nakamura F., Vartanian T. et al. Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein. *Nature* 2000;403:439—444.
29. Hebb D. *The Organization of Behaviour*. New York: Wiley 1949.
30. Hertz-Pannier L. Brain plasticity during development: physiological bases and functional MRI approach. *J Neuroradiol* 1999;26:866—874.
31. Hlustic P., Solodkin A., Gullapalli R. et al. Somatotopy in human primary motor and somatosensory hand representations revisited. *Cereb Cortex* 2001;11:312—321.
32. Johanson B.B. Environmental influence on gene expression and recovery from cerebral ischemia. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;73:Suppl:51—55.
33. Johansson B.B. Brain plasticity and stroke rehabilitation. *Stroke* 2000;31:223—230.
34. Johansen-Berg H., Dawes H., Guy C. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain* 2002;125:12:2731—2742.
35. Josse G., Mazoyer B., Crivello F. et al. Left planum temporale: an anatomical marker of left hemisphere specialization for language comprehension. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003;18:1—14.
36. Kaiser J., Ripper B., Birbaumer N. et al. Dynamics of gamma-band activity in human magnetoencephalogram during auditory pattern working memory. *NeuroImage* 2003;20:816—827.
37. Kilgard M.P., Merzenich M.M. Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science* 1998;279:1714—1718.
38. Kolb B., Gibb R., Robinson T.E. Brain plasticity and behaviour. In: *Psychological Science*. *Curr Direct* 2003;12:1:1—5.
39. Korbly M., Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair — a new therapeutic concept. *N Engl J Med* 2003;349:570—582.
40. Krainik A., Duffau H., Capelle L. et al. Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology* 2004;62:1323—1332.
41. Kujala T., Alho K., Naatanen R. Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends Neurosci* 2000;23:115—120.
42. Laubach M., Wessberg J., Nikolelis M.A. Cortical ensemble activity increasingly predicts behavior outcomes during learning of a motor task. *Nature* 2000;97:2259—2263.
43. Lee D.S., Lee J.S., Oh S.H. et al. Cross-modal plasticity and cochlear implants. *Nature* 2001;409:149—150.
44. Levanen S., Jousmaki V., Hary R. Vibration-induced auditory-cortex activation in a congenitally deaf adult. *Curr Biol* 1998;8:869—872.
45. Liepert J., Graef S., Uhdé I. et al. Training-induced changes of motor cortex representations in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2000;101:321—326.

46. Liu Y., Rouiller E.M. Mechanisms of recovery of dexterity following unilateral lesion of the sensorimotor cortex in adult monkeys. *Exp Brain Res* 1999;128:149—159.
47. Luppino G., Rizzolatti G. The organization of the frontal motor cortex. *News Physiol Sci* 2000;15:219—224.
48. Magavi S.S., Macklis J.D. Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature* 2000;405:951—955.
49. Maguire E.A., Gadian D.G., Johnsrude I.S. et al. Navigation-related structural changes in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000;97:4398—403.
50. Martin S., Grimwood. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Ann Rev Neurosci* 2000;23:649—711.
51. McClelland J., Rogers T. The parallel distributed processing approach to semantic cognition. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:310—322.
52. Merzenich M. Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers and experience. *J Hand Ther* 1993;6:89—104.
53. Neaser M., Palumbo C., Helm-Estabrooks N. et al. Severe nonfluency in aphasia. Role of the medial subcallosal fsciculus and other white matter pathways in recovery of spontaneous speech. *Brain* 1989;112:1—38.
54. Neville H., Bavelier. Human brain plasticity: evidence from sensory deprivation and altered language experience. *Prog Brain Res* 2002;138:177—178.
55. Nudo R.J., Wise B. et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996;272:1791—1794.
56. Paus T., Zijdenbos A., Worsley K. et al. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science* 1999;283:1908—1911.
57. Pincus D.V., Harrison-Restelli C., Barry J. et al. In vitro neurogenesis by adult human epileptic temporal neocortex. *Clin Neurosurg* 1997;44:17—25.
58. Poo M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:24—32.
59. Pujol J., Lopez-Zala A., Deus J. et al. The lateral asymmetry of the human brain studied by volumetric magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2002;17:670—679.
60. Pulvermuller F., Neininger B., Elbert T. et al. Constrained-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke* 2001;32:1621—1626.
61. Rijntjes M., Weiler C. Recovery of motor and language abilities after stroke: the contribution of functional imaging. *Prog Neurobiol* 2002;66:109—122.
62. Ringo J.L., Doty R.W., Demeter S. et al. Time is of the essence: a conjecture that hemispheric specialization arises from inter-hemispheric conduction delay. *Cereb Cortex* 1994;4:331—343.
63. Rioult-Pedotti M., Merzenich M. Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000;290:533—536.
64. Roder B., Teder-Salejarvi W., Sterr A. et al. Improved auditory spatial tuning in blind humans. *Nature* 1999;400:162—166.
65. Roder B., Stock O., Bien S. et al. Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur J Neurosci* 2002;16:930—936.
66. Roitberg B. Transplantation for stroke. *Neurol Res* 2004;26:256—264.
67. Rossi S., Rossini P. TMS in cognitive plasticity and the potential for rehabilitation. *Trends Cogn Sci* 2004;8:273—279.
68. Rossini P.M., Pauri F. Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorymotor areas «plastic» reorganisation. *Brain Res Rev* 2000;33:131—154.
69. Rossini P., Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2004;22:656—664.
70. Rouiller E.M., Yu X.H., Moret V. et al. Dexterity in adult monkeys following unilateral lesions of the sensorimotor cortex in adult monkeys. *Exp Brain Res* 1999;10:729—740.
71. Sadato N., Pascual-Leone A., Grafman J. et al. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 1996;380:526—528.
72. Salenius S., Hari R. Synchronos cortical oscillatory activity during motor action. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13:678—684.
73. Sanes J., Donoghue J. Plasticity and primary motory cortex. *Ann Rev Neurosci* 1998;21:141—186.
74. Sluming V., Barrick T., Howard M. et al. Voxel-based morphometry reveals increased grey matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians. *NeuroImage* 2002;17:1613—1622.
75. Sterr A., Elbert T., Berthold I. et al. Longer versus shorter daily constrained-induced movement therapy of chronic hemiparesis: an exploratory study. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:1374—1377.
76. Turrigano G., Nelson S. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Natl Neurosci Rev* 2004;5:97—107.
77. Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 2003;126:11:2476—2496.
78. Xerri C. Post-lesional plasticity of somatosensory cortex maps: a review. *C R Acad Sci* 1998;321:135—151.
79. Xerri C., Merzenich M., Jenkinson et al. Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys. *J Neurophysiol* 1998;79:2119—2148.
80. Xerri C., Zennou-Azogui Y. Influence of the postlesion environment and chronic piracetam treatment on the organization of the somatotopic map of the primary somatosensory cortex after focal cortical injury. *Neuroscience* 2003;118:161—177.

В.В. Захаров, М.С. Головкова

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМИДИНА В ЛЕЧЕНИИ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва, Россия

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) представляют собой нарушение одной или нескольких когнитивных функций (памяти, праксиса, речи, гнозиса, интеллекта, внимания) в результате острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга. Спектр СКН включает сосудистую деменцию и менее тяжелые (легкие или умеренные) когнитивные нарушения (табл. 1). Кроме того, в спектр СКН также включается, исходя из патогенетической связи между хронической сосудистой мозговой недостаточностью и нейродегенеративным процессом, смешанная (сосудисто-дегенеративная) деменция [5, 6, 1–14, 17, 25–28, 37]. Лечение СКН должно быть направлено как на основное сосудистое заболевание, приводящее к нарушениям мозгового кровообращения, так и на патогенетические механизмы формирования симптомов цереброваскулярной недостаточности. К настоящему времени в многочисленных работах убедительно показана роль ацетилхолинергического дефицита в генезе СКН. Причиной ацетилхолинергического дефицита при хронической сосудистой мозговой недостаточности является поражение ацетилхолинергических терминалей перивентрикулярного белого вещества в результате лейкоареоза. Поэтому при СКН патогенетически оправдано применение ацетилхолинергических препаратов.

Основными задачами ведения больных с СКН являются вторичная профилактика нарастания нарушений и уменьшение выраженности уже имеющихся когнитивных расстройств. Не вызывает сомнений необходимость выявления и адекватной терапии тех сердечно-сосудистых заболеваний, которые лежат в основе цереброваскулярной недостаточности. С патогенетической точки зрения оправдано воздействие на микроциркуляцию и метаболические процессы. Однако наибольший эффект в отношении когнитивных функций оказывают препараты, вмешивающиеся в тонкие нейрхимические процессы функционирования головного мозга. В ряде работ

показана клиническая эффективность использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы при сосудистой и смешанной деменции [4, 6–8, 18, 20–24, 30–32, 35]. Активно изучается эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы при недементных когнитивных расстройствах [15, 16, 19, 29, 33, 34, 36, 38]. Нейромидин (ипидакрин «Олайнфарм») представляет собой неселективный ингибитор ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы, обладающий также эффектами блокатора калиевых каналов [9]. Последнее свойство препарата дополнительно усиливает ацетилхолинергическую передачу, так как удлиняет период возбуждения в пресинаптическом волокне и, соответственно, время выброса ацетилхолина в синаптическую щель. К настоящему времени имеются результаты нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности Нейромидина при БА и сосудистой деменции, которые свидетельствуют о положительном эффекте данного препарата на когнитивные функции и поведение пациентов с указанной патологией [1–4]. Однако цитируемые исследования были проведены на относительно небольших группах пациентов, поэтому весьма целесообразно дальнейшее расширение опыта применения препарата. Не исследовалась также эффективность Нейромидина на этапе недементных умеренных когнитивных нарушений. Целью нашего исследования было дальнейшее изучение эффективности Нейромидина при СКН различной выраженности.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 41 пациент, из них 25 женщин и 16 мужчин, в возрасте от 51 до 79 лет, средний возраст $70,6 \pm 7,6$ лет. 19 пациентов имели умеренные сосудистые когнитивные нарушения, 5 – «чистую» сосудистую деменцию и 17 – «смешанную» (сосудисто-дегенеративную) деменцию легкой или умеренной выраженности. Помимо когнитивных нарушений, в неврологическом статусе у обследованных пациентов

Таблица 1. Классификация сосудистых когнитивных нарушений (по Н.Н. Бакла, 2005)

Почти когнитивные нарушения	Умеренные когнитивные нарушения	Тяжелые когнитивные нарушения
Снижение когнитивных способностей по сравнению с более высоким преобладающим уровнем интеллигентности, которое фиксируется только в пределах средней-высокой возрастной нормы или существенно не снижается. Обычно встречается в клубках Бинсванга, но не обращает на себя внимания окружающих. Не мешает социальным и профессиональным задачам, даже в наиболее сложных их формах.	Снижение когнитивных способностей, хотя и выходящее за пределы возрастной нормы. Стремительное в анамнезе интеллигентности и обращение на себя внимания окружающих. Не приводит к существенным нарушениям в профессиональной сфере, хотя снижает количество наиболее сложных видов интеллектуальной деятельности.	Снижение когнитивных способностей, которое приводит к существенным потерям навыков в профессиональной сфере и социальном или семейном уровне коммуникации и самостоятельности.

выявлялись симптомы орального автоматизма (32 пациента), олиго- или брадикинезия (8 пациентов), неустойчивость в позе Ромберга (12 пациентов), постуральный тремор (7 пациентов), нарушение походки по типу лобной дисбазии (12 пациентов), оживление сухожильных рефлексов (11 пациентов), повышение мышечного тонуса по пластическому типу (6 пациентов), дискоординаторные нарушения (15 пациентов), пирамидный гемипарез (3 пациента). Клинический диагноз во всех случаях формулировался как «дисциркуляторная энцефалопатия» той или иной стадии. Помимо основного заболевания, у обследованных пациентов отмечались также гипертоническая болезнь (33 пациента), ишемическая болезнь сердца (12 пациентов), острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (11 пациентов), сахарный диабет (5 пациентов), язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки (3 пациента), склонность к гипотензии (2 пациента), аденома предстательной железы (2 пациента), бронхиальная астма (1 пациент), сенсоневральная тугоухость (1 пациент), подагра (1 пациент), сенильная катаракта (1 пациент). По поводу сопутствующих заболеваний пациенты получали соответствующую терапию, исключая вазоактивные, метаболические и психотропные препараты. Все пациенты получали Нейромидин по схеме: 1-я неделя – 1/2 таблетки (10 мг) два раза в день, 2-я неделя – 1 таблетка (20 мг) два раза в день, 3-я неделя – 1/2 таблетки (30 мг) два раза в день, 4–24-я недели – по 2 таблетки (40 мг) два раза в день. Общая продолжительность лечения составила 24 недели. Эффективность терапии оценивалась с помощью клинических и нейропсихологических методов исследования, которые проводились до начала лечения, на третьем и шестом месяце терапии. Клинико-психологическое исследование включало общую шкалу нарушений, шкалу клинического впечатления, краткую шкалу психического статуса, батарею лобных тестов, тест рисования часов, запоминание и воспроизведение 10 слов, запоминание и узнавание 12 слов, шкалу деменции Матиса, тест литерально и категориально опосредованных ассоциаций, тест повторения цифр вперед и назад. Для оценки эффективности и безопасности терапии фиксировались все нежелательные явления после приема первой дозы препарата и до окончания периода наблюдения. Кроме того, оценивалось влияние проводимой терапии на показатели жизненно важных функций, таких как артериальное давление и частота сердечных сокращений.

Результаты и их обсуждение

Повторные клинико-психологические исследования свидетельствовали о положительной динамике когнитивных и других психических функций на фоне терапии исследуемым препаратом. При этом, клинически значимое улучшение было зафиксировано как у пациентов с деменцией, так и у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями.

На шестом месяце лечения у пациентов с деменцией выраженное улучшение по общей шкале клинического впечатления отмечалось у 4 (19,0%), умеренное улучшение – у 11 (52,4%), небольшое улучшение – у 3 (14,3%) и небольшое ухудшение – у 3 (14,3%) пациентов (рис. 1). У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями по той же шкале выраженное улучшение отмечалось у 1 (6,3%), умеренное улучшение – у 9 (56,3%), небольшое улучшение – у 4 (25%), состояние без динамики – у 2 (12,5%) пациентов (рис. 2). Оценка динамики состояния больного по данной шкале осуществлялась лечащим врачом на основании всей совокупности клинических данных с учетом динамики когнитивных, поведенческих и адаптационных нарушений. При этом, как у пациентов с деменцией, так и с УКН, наиболее заметная динамика прослеживалась в когнитивной сфере. Улучшение когнитивных функций различной степени выраженности отмечалось у большинства обследованных больных. В частности, у троих пациентов наблюдалось резкое улучшение когнитивных функций, о чем свидетельствовал переход на более высокую стадию по общей шкале нарушений (ОШН). Оценка состояния когнитивных функций по ОШН у этих пациентов к 6-му месяцу лечения изменилась с «умеренных когнитивных нарушений» на «легкие когнитивные нарушения». Что касается поведенческих и адаптационных нарушений, то у большинства больных наблюдалась стабилизация, реже – улучшение различной степени выраженности. О положительном влиянии терапии Нейромидином на когнитивные функции свидетельствовало также достоверное изменение интегральных показателей интеллекта, в качестве которых были взяты суммарные баллы краткой шкалы оценки психического статуса, батареи лобных тестов и шкалы деменции Матиса. При этом наиболее значительные изменения когнитивных функций происходили в первые три месяца терапии; в дальнейшем улучшение сохранялось на протяжении всего срока наблюдения. Отмеченная



Рис. 1. Общая оценка динамики состояния у пациентов с деменцией

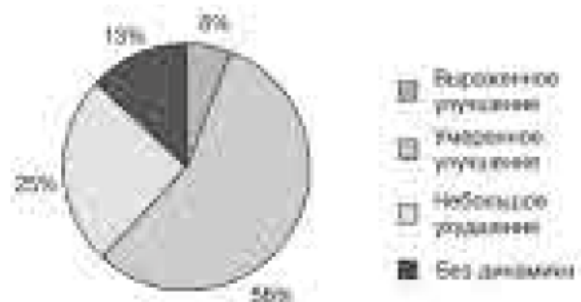


Рис. 2. Общая оценка динамики состояния у пациентов с УКН

динамика прослеживалась у пациентов и с деменцией, и с умеренными когнитивными нарушениями (табл. 2).

Оценка динамики отдельных когнитивных функций показала, что на фоне терапии исследуе-

мым препаратом наиболее выраженная и клинически существенная динамика отмечалась в сферах памяти, внимания, концентрации, психической активности, абстрактного мышления и конструктивных способностей. В сфере памяти на фоне проводимого лечения отмечалось статистически и клинически значимое улучшение по всем использованным в работе показателям. Изменения были сопоставимыми в обеих диагностических группах пациентов. Следует отметить, что в наибольшей степени исследуемый препарат влиял на отсроченное воспроизведение и узнавание слов, а также общую память, в то время как динамика непосредственного воспроизведения была менее выражена. Это свидетельствует о благоприятном влиянии препарата на первичные мнестические процессы, не связанном с повышением уровня внимания, так как именно показатель «непосредственное воспроизведение» в наибольшей степени зависит от концентрации внимания (табл. 3).

Таблица 2. Изменения в показателях исследования на фоне терапии Нейромидином

Показатели	Показатель	До лечения	3-й месяц	6-й месяц
УКН	КШСРС	24,4±1,3	27,0±1,4*	28,0±1,4*
	БПТ	14,4±1,3	15,0±1,5*	16,1±1,3*
	ШДМ	128,9±5,1	133,9±4,3*	135,9±4,7*
Деменция	КШСРС	20,9±4,4	22,0±3,5*	23,4±1,4*
	БПТ	11,5±3,5	11,7±3,5*	12,8±2,4*
	ШДМ	187,3±18,9	194,3±14,2*	193,1±12,7*

КШСРС – шкала оценки уровня функциональной группы;
 БПТ – тест на объем памяти;
 ШДМ – тест на скорость Матиса;
 * – p<0,05 по сравнению с исходными данными.

Таблица 3. Максимальные функции на фоне терапии Нейромидином

Показатели	Показатель	До лечения	3-й месяц	6-й месяц
УКН	Слова ШДМ	21,6±3,0	23,2±1,3	23,1±1,1*
	Повторяющиеся воспроизведение слов	4,3±1,0	4,0±1,1	3,7±1,4*
	Отсроченное воспроизведение слов	3,1±1,7	4,3±1,8*	3,8±1,4*
	Узнавание слов	4,0±1,7	2,8±1,7*	2,4±1,5*
Деменция	Слова ШДМ	11,9±4,3	17,5±4,3*	16,1±4,1*
	Повторяющиеся воспроизведение слов	3,1±1,3	3,8±1,5	3,7±1,3
	Отсроченное воспроизведение слов	2,8±3,1	4,3±2,7*	4,0±2,7*
	Узнавание слов	3,4±1,7	4,2±1,3*	4,2±1,2*

Слова ШДМ – тест на объем памяти по шкале Матиса;
 * – p<0,05 по сравнению с исходными данными.

Таблица 4. Концентрация и внимание на фоне терапии Нейромидином

Показатели	Показатель	До лечения	3-й месяц	6-й месяц
УКН	Внимание ШДМ	35,1±3,5	34,0±1,0*	34,2±1,4*
	Повторение цифр вперед	5,8±0,8	6,8±0,8*	6,4±0,5*
	Повторение цифр назад	4,1±0,8	4,3±0,7*	4,8±0,9*
Деменция	Внимание ШДМ	33,1±2,6	33,8±0,5*	33,9±2,4*
	Повторение цифр вперед	3,2±1,8	3,6±1,1	3,7±1,0*
	Повторение цифр назад	3,0±0,7	3,3±0,8*	3,4±0,9*

Внимание ШДМ – тест на концентрацию по шкале Матиса;
 * – p<0,05 по сравнению с исходными данными.

В то же время, в сфере концентрации и внимания также была отмечена положительная динамика, о чем свидетельствуют достоверные изменения результатов подтеста «Внимание» шкалы деменции Матиса и теста «Повторение цифр». Как и в отношении других когнитивных функций, показатели внимания претерпевали сходные изменения в обеих диагностических группах и были максимально выражены в первые три месяца терапии (табл. 4).

На фоне проводимой терапии отмечено статистически и клинически значимое увеличение психической активности пациентов с УКН и деменцией. При этом, положительная динамика была зафиксирована по показателю «Активность» шкалы деменции Матиса и в тесте «Ассоциации» (табл. 5). Терапия Нейромидином способствовала улучшению абстрактного мышления в обеих диагностических группах пациентов. Об этом свидетельствовала достоверная положительная динамика субтеста «Концептуализация» шкалы деменции Матиса, в основе которого лежит оценка способности к анализу сходств и различий между вербальными и невербальными стимулами (рис. 3, 4).

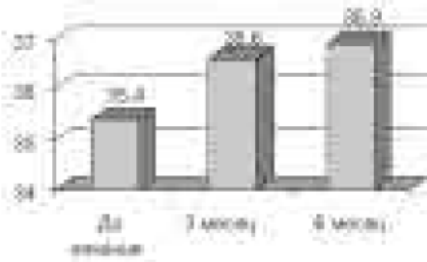


Рис. 3. Концентрационные оценки у пациентов с УНН на фоне терапии Нейромидином.

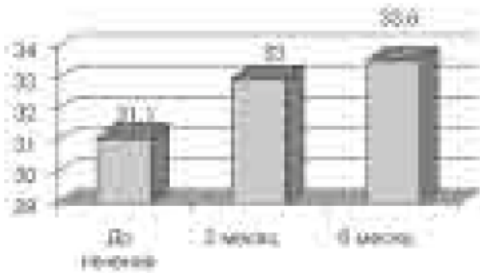


Рис. 4. Концентрационные оценки у пациентов с деменцией на фоне терапии Нейромидином.

Положительная динамика прослеживалась также в сфере конструктивных способностей пациентов, о чем можно судить по изменениям результатов подтеста «Конструктивный праксис» шкалы деменции Матиса и теста рисования часов (табл. 6). Однако указанная положительная динамика чаще достигала статистической значимости у пациентов с деменцией. Вероятно, это было обусловлено изна-

чально высокими показателями в группе пациентов с УНН («эффект потолка»). На фоне проводимой терапии было зафиксировано шесть нежелательных явлений (НЯ), из них три, по мнению лечащего врача, были связаны с исследуемым препаратом. В двух случаях отмечались несистемное головокружение и тошнота, которая в одном случае сопровождалась однократной рвотой. В третьем случае применение Нейромидина сопровождалось появлением кожной сыпи на лице вокруг рта. Отмена исследуемого препарата в каждом из указанных случаев привела к полному регрессу побочных реакций. Три НЯ, по мнению лечащего врача, не были связаны с исследуемым препаратом. К ним относились кратковременная головная боль, самостоятельно регрессировавшая в течение двух дней, психомоторное возбуждение и бред ущерба. В одном случае лечение было прекращено из-за госпитализации пациента в психиатрический стационар (по поводу психомоторного возбуждения), в двух остальных – продолжено. Исследуемый препарат не оказывал какого-либо значимого влияния на показатели жизненно важных функций, то есть артериальное давление и частоту сердечных сокращений.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило клиническую эффективность Нейромидина у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Полученные результаты свидетельствуют, что терапия Нейромидином способствует уменьшению выраженности нарушений как у больных с сосудистой и смешанной деменцией, так и с менее тяжелыми когнитивными нарушениями. По

нашим данным, на фоне терапии Нейромидином наиболее выраженная положительная динамика отмечалась в сферах памяти, внимания и концентрации, психической активности, абстрактного мышления и конструктивных. При этом наиболее значительные изменения происходили в начале терапии: максимальный регресс когнитивных расстройств отмечался в первые три месяца. Достигнутое улучшение сохранялось на протяжении всего периода наблюдения, в ряде случаев несколько увеличиваясь по выраженности к концу 6 месяца. С учетом данных об удовлетворительной безопасности и переносимости, Нейромидин может быть рекомендован для широкого применения в клинической практике у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями различной степени выраженности.

Таблица 5. Психомоторная активность на фоне терапии Нейромидином.

Пациенты	Показатели	До лечения	3-й месяц	6-й месяц
УНН	Активность ЦДМ	31,0±4,2	33,1±3,4*	33,7±3,7*
	Лезаровский опросник	10,5±4,1	12,7±4,3*	13,0±4,0*
	Классификация лезаровского	11,9±4,1	14,1±3,9	14,3±3,3
Деменция	Активность ЦДМ	22,3±3,5	22,3±3,6*	24,0±4,4*
	Лезаровский опросник	8,1±4,9	7,6±4,7*	8,8±4,2*
	Классификация лезаровского	8,9±4,0	8,1±3,0*	8,9±4,4*

Активность ЦДМ – оценка «Активности» по шкале деменции Матиса
* - p<0,05 по сравнению с результатом до лечения.

Таблица 6. Конструктивные способности на фоне терапии Нейромидином.

Пациенты	Показатели	До лечения	3-й месяц	6-й месяц
УНН	Конструктивный праксис, ЦДМ	8,9±3,2	8,1±3,1	8,3±3,0
	Тест рисования часов	7,8±1,7	8,0±1,6	8,3±1,6*
Деменция	Конструктивный праксис, ЦДМ	5,4±1,1	5,7±0,8*	5,8±0,7
	Тест рисования часов	6,4±2,8	7,1±2,4	7,6±2,3*

Конструктивный праксис, ЦДМ – оценка «Конструктивной способности» по шкале деменции Матиса
* - p<0,05 по сравнению с результатом до лечения.

1. Букатина Е.Е. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа / Е.И. Соколыч, И.В. Григорьева, Е.Е. Букатина // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1991. — Т.91. — №9. — С. 53–58.
2. Букатина Е.Е. Эффективность амиридина при мультиинфарктной деменции / И.В. Григорьева, О.Р. Смирнов, Е.Е. Букатина // Социальная и клиническая психиатрия. — 1992. — Т.2. — Вып.2. — С. 126–133.
3. Букатина Е.Е. Сопоставление влияния амиридина на мультиинфарктную деменцию и сенильную деменцию альцгеймеровского типа / О.Р. Смирнов, И.В. Григорьева, Е.Е. Букатина // Социальная и клиническая психиатрия. — 1994. — Т.4. — Вып.2. — С. 100–105.
4. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова // Москва: Пульс. — 2003. — С. 109–115.
5. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте / И.В. Дамулин // Дисс... докт. мед. наук. — М. — 1997.
6. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / И.В. Дамулин // Под ред. Н.Н. Яхно. — М., 2002. — 85 с.
7. Захаров В.В. Болезнь Альцгеймера: биология, диагностика и лечение / В.В. Захаров // Неврологический журнал. — 1999. — №1. — С. 50–56.
8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // Москва: ГеотарМед. — 2003. — С. 150.
9. Лаврецкая Э.Ф. Амиридин: новый тип лекарственных препаратов стимуляторов нервной и мышечной систем / Э.Ф. Лаврецкая // Москва: изд-во «Медэкспорт». — 1989. — С. 97
10. Мхитарян Э.А. Значение сосудистых церебральных нарушений при болезни Альцгеймера / Э.А. Мхитарян // Автореферат дисс. канд. мед. наук. — Москва. — 2004.
11. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства / И.С. Преображенская, Э.А. Мхитарян // Неврологический журнал. — 2006. — Т.11. — Приложение №1. — С. 31–37.
12. Преображенская И.С. Роль сосудистых нарушений в патогенезе дегенеративной деменции / Н.Н. Яхно, Э.А. Мхитарян, И.С. Преображенская // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины. Научно-практическая конференция. — 2002. — Тезисы докладов. — С. 321.
13. Яхно Н.Н. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность у пожилых: Клинико-компьютерно-томографические сопоставления. / Л.Г. Бибииков, И.В. Дамулин, Н.Н. Яхно // Клиническая геронтология. — 1995. — N.1. — С. 32–36.
14. Яхно Н.Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. / И.В. Дамулин, О.С. Левин, Н.Н. Яхно // Неврол. журн. — 2001. — Т.6, № 3. — С. 10–19.
15. Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. / А.Б. Локшина, В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // Ж НевролПсихиатр. — 2005. — Т.105. — №2. — С. 13–17.
16. Allain H., Bentue-Firrer D., Belliard S. et al. Mild cognitive impairment: potentia therapeutics // Rev Neurol (Paris). — 2002. — V. 158. — S.10. — S. 35–40.
17. Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank // Alzheimer Dis Assoc Disord. — 2002. — V. 16. — P. 203–212.
18. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease // Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — V. 25. — N1. CD005593.
19. Birks J., Flicker L. Donepezil for mild cognitive impairment // Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — V. 19. — N.3. CD006104.
20. Craiq D., Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment // Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — V. 25. — N1. CD004746.
21. Damaerschalc B.M., Winqerchuk D.M. Treatment of vascular dementia and vascular cognitive impairment // Neuroloqist. — 2007. — V. 13. — N1. — P. 37–41.
22. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 1010–1017.
23. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. Treatment of vascular dementia-evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors // J. Neurol. Sci. — 2004. — Vol. 226. — P. 63–66.
24. Erkinjuntti T., Kurz A., Gauthier S. et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — N9314. — P. 1283–1290.
25. Fu C., Chute D.J., Farag E.S., Garakian J. et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study // Arch Pathol Lab Med. — 2004. — Vol.128. — N1. — P.32–38.
26. Hachinski V. Vascular dementia: radical re-definition. In Vascular dementia: ethiology, pathogenesis and clinical aspects // Ed. By L.A. Carlson, S.G. Gottfries, B. Winblad. — Basel ETC: S. Karger. — 1994. — P. 2–4.
27. Hulette C.M. Brain banking in the United States // J Neuropathol Exp Neurol. — 2003. — Vol. 62. — N7. — P. 715–722.
28. Knopman D.S., Parisi J.E., Boeve B.F. et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study // Arch Neurol. — 2003. — Vol. 60. — P. 569–575.
29. Knopman D.S. Current treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // Curr Neurol Nerosci Rep. — 2006. — V. 6. — N5. — P. 365–371.
30. Kopelman M.D. The cholinergic neurotransmitter system in human memory and dementia: a review // Quart J. Exp. Psychol. — 1986. — V. 38. — P. 535–73.
31. Kopelman M.D. and T.H. Corn. Cholinergic 'blockade' as a model for cholinergic depletion // Brain. — 1988. — V. 111. — P. 1079–1110.
32. Kumar V., Messina J., Hartman R., Cicin-Sain A. Presence of vascular risk factors in AD patients predicts greater response to cholinesterase inhibition // Neurobiol. Aging. — 2000. — Vol. 21. — N1. — P. S218.
33. Kurshner H.S. Mild cognitive impairment: to treat or not to treat? // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2005. — V. 5. — N6. — P. 455–457.
34. Jelic V., Kivipelto M., Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future // J. Neurology. Neurosurgery. Psychiatry. — 2006. — V. 77. — N7. — P. 892.
35. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
36. Loy C., Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment // Cochrane Database Syst Rev. — 2006. — V.25. — N1. CD001747.
37. Nolan K.A., Lino M.M., Seligmann A.W., Blass J.P. Absence of vascular dementia in an autopsy series from a dementia clinic // J. Am. Geriatr. Soc. — 1998. — Vol. 46. — N5. — P. 597–604
38. Salloway S. Buying time: management of mild cognitive impairment and early dementia // Int. Psychoger. — 2006. — V. 18. — N1. — S. 17–23.

Леонід Громов, голова комісії з нейротропних та психотропних лікарських засобів
ДФЦ МОЗ України, доктор мед. наук, професор

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ДІЇ ГАМК-ЕРГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ В РЯДУ ПСИХОТРОПНИХ ЗАСОБІВ

ГАМК-ергічна ланка синаптичної передачі в нейронах центральної нервової системи є місцем (мішенню) дії цілої низки психотропних засобів. Це стосується транквілізаторів бензодіазепінового ряду, ноотропних засобів, протисудомних препаратів нового покоління і, природно, похідних гамма-аміномаєляної кислоти.

До транквілізаторів 1,4-бензодіазепінового ряду належать діазепам (седуксен), оксазепам, медазепам, лоразепам, феназепам, нітразепам, гідазепам, альпролозам. Механізм дії цієї групи препаратів пов'язаний з впливом на хлор-ГАМК-бензодіазепіновий рецепторний комплекс, що призводить до посилення току іонів хлору у середину клітини.

Транквілізатори бензодіазепінового ряду в першу чергу діють на емоційні розлади, усуваючи емоційну напруженість, тривогу, почуття страху. Тому більш точна їхня назва не транквілізатори, а анксиолітики.

Крім того, ці препарати чинять протисудомну, міорелаксуючу, седативну та снодійну дію. Снодійний ефект особливо виражений у нітразепаму.

Анксиолітики бензодіазепінового ряду застосовуються для лікування неврозів і неврозоподібних станів, що супроводжуються емоційною напруженістю, тривогою, занепокоєнням, страхом, підвищеною дратівливістю, безсонням.

При цьому необхідно відзначити, що бензодіазепіни можуть посилювати, тобто погіршувати відповідну симптоматику у хворих з перевагою стану астенії. Це виявляється в погіршенні розумової і фізичної працездатності, з'являється слабкість, млявість, апатія, погіршуються мнестичні функції.

Похідні 1,4-бензодіазепінів добре себе зарекомендували як засоби купірування епілептичного статусу, хоча як антиепілептичні засоби самостійного значення не мають. Серед антиепілептичних засобів нового покоління отримано низку препаратів, що діють на різноманітні ланки ГАМК-ергічної синаптичної передачі. Відомо, що при аплікації ГАМК на мозок редукуються експериментальні судомні напади. У той же час антагоністи ГАМК-рецепторів, наприклад, бікукулін або блокатори синтезу гамма-аміномаєляної кислоти, зокрема, тіосемікарбазид є сильними судомними отрутами. Ці теоретичні передумови стали основою пошуку протисудомних засобів, спрямованих на підвищення функціонування ГАМК-ергічної системи. У результаті проведених досліджень у цьому напрямку

синтезовані нові протиепілептичні засоби, що діють на метаболізм гамма-аміномаєляної кислоти і на рецептори цього гальмівного медіатора ЦНС. До цих препаратів належать вігабатрин, тіагібін, прогабід, габапентин, топірамін, фелбамат. Вігабатрин є інгібітором ГАМК-трансамінази, фермента, який інактивує гамма-аміномаєляну кислоту, що призводить до підвищення вмісту ГАМК у мозку.

Тіагібін блокує зворотне захоплення ГАМК і тим самим підвищує синаптичний рівень цієї амінокислоти. Прогабід є агоністом ГАМК-рецепторів, а габапентин-структурним аналогом ГАМК. Топірамін, як і фелбамат, потенціює викликаний ГАМК тік іонів хлору у середину клітини.

Родоначальниками антиепілептичних засобів, що впливають на метаболізм ГАМК, вважають вальпроати: вальпроат натрію (депакін), вальпроєва кислота (конвулекс), кальцієва сіль вальпроєвої кислоти (конвульсоїн). Ця група препаратів підвищує активність декарбоксілази глутамінової кислоти, що бере участь у синтезі ГАМК з глутамату. Є також дані про те, що вальпроати інгібують активність ГАМК-трансамінази – ферменту, що інактивує ГАМК.

У клінічній практиці вальпроати є першочерговими препаратами вибору для монотерапії епілепсії. У випадках резистентності хворих при монотерапії використовуються прогабід, тіагібін, топірамін, фелбамат – як додаткові засоби лікування або як самостійні протисудомні препарати.

У 1972 р. К.Жиурджеа ввів у клінічну практику препарат під назвою пірацетам (ноотропіл) і запропонував назвати цю групу препаратів – ноотропні засоби.

Пірацетам є циклічним аналогом гамма-аміномаєляної кислоти. Разом із цим препарат не призводить до підвищення рівня ГАМК у мозку. Вважається, що пірацетам інтенсифікує окисновідновні реакції, енергетичний обмін, підвищує вміст АТФ у мозку, сприяє утилізації глюкози. Активує реалізацію потенційних нейрофізіологічних можливостей клітин головного мозку, особливо при їхній недостатності. Покращує розумові процеси, пам'ять, навчання. Експериментальне вивчення впливу пірацетаму виявило те, що на тлі дії препарату поліпшується навчання щурів уникати електрошкірного подразнення у V-подібному лабіринті і човникової камері, скорочується латентний період і час реалізації рухових рефлексів у собак. Викорис-

тання пірацетаму запобігало розвитку амнезії, що викликається ін'єкцією скополаміну, впливом електрошоку, гіпокапнією, гіпоксією або ішемією. Пірацетам і його аналоги (анірацетам, прамірацетам, оксирацетам та ін.) спроможні покращувати процеси тривалої пам'яті і відтворення пам'ятного сліду.

Протигіпоксичний ефект пірацетаму виявляється у різних видів експериментальних тварин при різноманітних моделях дефіциту кисню.

Разом з цим у препараті описана анксиолітична й антидепресивна активність. Позитивна вибірка дія на інтегративні функції мозку базується на оптимізації внутрішньоцентрального взаємовідносин, що приводить до розширення адаптаційних можливостей нервової системи. Впливаючи на кору мозку, пірацетам полегшує синаптичну передачу в неокортикальних структурах, міжпівкульну передачу, покращує асоціативні функції. Стимулюючи інтегративну функцію мозку, пірацетам прискорює консолідацію енграм пам'яті, полегшує процес навчання. Сприяє відновленню свідомості, порушених функцій головного мозку: інтелекту, пам'яті, уваги та ін. Стимуляція реакцій енергообміну, напевне, обумовлює наявність (особливо у високих дозах) антигіпоксичних властивостей препарату.

Пірацетам застосовується при різноманітних захворюваннях нервової системи, особливо судинного походження та таких, що супроводжуються порушеннями обмінних процесів. У зв'язку з властивістю препарату збільшувати регіональний кровообіг в ішемізованих ділянках, пірацетам набув широкого застосування при атеросклерозі судин головного мозку, судинному паркінсонізмі та при інших захворюваннях із явищами хронічної церебрально-судинної недостатності, що проявляється в порушенні пам'яті, уваги, мови, запамороченнях та порушеннях мозкового кровообігу, при акалькулії, аграфії, агнозії. При коматозних і субкоматозних станах після травми головного мозку й інтоксикацій, а також у відновному періоді зазначених станів.

Пірацетам застосовують при захворюваннях нервової системи, що супроводжуються зниженням інтелектуально-мнестичних функцій і порушеннями емоційно-вольової сфери. У психіатричній практиці пірацетам призначають хворим із невротичними й астенодинамічними депресивними станами різного генезу з переважанням у клінічній картині ознак адинамії, астеничних і сенесто-іпохондричних порушень, явищ моторної загальмованості, а також при терапії в'ялопатичних дефектних станів при шизофренії, при психоорганічних синдромах різної етіології, сенільних і атрофічних процесах. Пірацетам також можна використовувати як допоміжний засіб при лікуванні депресивних станів, резистентних до антидепресантів, а також при поганому перенесенні нейролептиків та інших психотропних засобів з метою усунення або запобігання сомато-вегетативних, неврологічних і психічних ускладнень, що викликаються ними. Пірацетам широко застосовується у геронтологічній практиці. Препарат також використо-

вують у педіатрії при різних церебрально-астеничних, енцефалопатичних порушеннях, розладах пам'яті, інтелектуальній недостатності та ін. Пірацетам використовують як засіб для купірування абстинентних, пре- і деліріозних станів при алкоголізмі і наркоманіях, а також у випадках гострого отруєння алкоголем, морфіном, барбітуратами та ін. Призначення пірацетаму в комплексі засобів для купірування гострих явищ абстиненції знижує прояви церебральних судинних розладів, зменшує головний біль, запаморочення, редує почуття апатії, сонливість. При хронічному алкоголізмі препарат використовують для зменшення астенії, інтелектуально-мнестичних та інших порушеннях психічної діяльності.

До безпосередніх препаратів гамма-аміномасляної кислоти належать: сама ГАМК (аміналон), фенібут, баклофен, натрію оксибутират, літію оксибутират, пантогам, пікамілон. Аміналон (ГАМК) у ЦНС відіграє роль медіатора, що бере участь у процесах гальмування. Дія в головному мозку реалізується через ГАМК-ергічні рецептори, що входять до складу ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, сполученого з каналом для проникнення у клітину іонів хлору. Дана речовина має регулюючий вплив на звільнення інших нейромедіаторів, посилюючи вихід норадреналіну і затримуючи викид серотоніну. ГАМК стимулює реакції енергообміну, активує процеси тканинного дихання, збільшує засвоєння тканинами глюкози, покращує кровопостачання, підвищує напругу кисню і сприяє видаленню з мозку токсичних продуктів обміну. Аміналон застосовується при церебральному атеросклерозі, гіпертонічній хворобі з ураженням судин головного мозку, динамічним порушенням мозкового кровообігу, хронічною церебрально-судинною недостатністю з порушеннями пам'яті, уваги, мовлення, запамороченням і головним болем. Після інсульту і травм мозку призначається з метою підвищення рухової і психічної активності хворих. Є дані про ефективність аміналому при ендогенних депресіях з переважанням астеноіпохондричних явищ і утрудненнями розумової діяльності. Препарат може застосовуватися при алкогольних енцефалопатіях, алкогольних поліневритах, слабумстві. У дітей аміналон призначають при відставанні в розумовому розвитку і зниженні психічної активності.

Дія натрію оксибутирату пов'язана з обміном ГАМК. При введенні препарату в мозку підвищується рівень гамма-аміномасляної кислоти. У великих дозах викликає стан наркозу. Використовується, у першу чергу, як неінгаляційний наркозний засіб при проведенні непорожнинних малотравматичних операцій із зберіганням спонтанного дихання, для увідного і базисного наркозу в хірургічній клініці, особливо широко використовується в педіатричній і геріатричній практиці.

У психіатрії і неврології оксибутират натрію використовують у хворих із неврологічними і неврозоподібними станами, при травматичних ушкодженнях головного мозку, порушеннях сну, при нарколепсії.

Літію оксидутират головним чином виявляє антиманіакальний ефект у хворих з афективними розладами. Антиманіакальна дія препарату пов'язана із наявністю в його молекулі іонів літію.

Пікамілон є сполученням нікотинової і гамма-аміномасляної кислот. У фармакологічному плані виявляє властивість обох компонентів. Має властивість підвищувати стійкість до психічних і фізичних навантажень, стимулювати процеси пам'яті, проявляє седативну дію. Як і нікотинова кислота розширює центральні і периферичні судини. Використовують при порушеннях мозкового кровообігу легкої і середньої тяжкості, вегето-судинній дистонії, при тривозі, страхах, підвищеній дратівливості, для підвищення резистентності до впливу фізичних і розумових навантажень, для купірування абстинентного синдрому у хворих на алкоголізм.

Пантогам — це видозмінена пантотенова кислота, що включає залишок гамма-аміномасляної кислоти. За фармакологічними властивостями пантогам також має елементи подібності до ГАМК і пантотенової кислоти. Пантогам покращує обмінні процеси, підвищує стійкість тварин до гіпоксії, має седативні властивості, зменшує агресивність, стимулює процеси пам'яті, проявляє протисудомну дію, знижує рухливість, подовжує снотворний ефект барбітуратів, зменшує реакції на больові подразнення. Застосовують пантогам у дітей при розумовій недостатності, олігофренії, при затримці розвитку мовлення. При епілепсії, особливо при поліморфних нападах або малих епілептичних. У комплексній терапії використовують при наслідках нейроінфекцій і черепно-мозкових травм, при підкіркових гіперкінезах, у тому числі (у якості коректора) при нейролептичному екстрапірамідному синдромі.

Баклофен є фенільним похідним ГАМК з наявністю атома хлору в пароположенні фенільного ядра. Є агоністом B-підтипу рецепторів ГАМК. Препарат пригнічує спинальні і вісцеральні рефлексії, зменшує м'язове напруження, клонус, має анальгезуючу дію. Застосовують для зменшення спастичності при розсіяному склерозі і при інших видах еластичності (головним чином спинального походження).

За хімічною структурою фенібут можна розглядати як фенільне похідне ГАМК, але без атома хлору у фенільному кільці.

За клінічним спектром і механізмом дії фенібут займає дещо відокремлене положення у структурі цих препаратів, оскільки разом з високими ноотропними властивостями виявляє певну транквілізуючу дію. Фенібут є високоефективним, швидкодіючим препаратом, який практично позбавлений небажаних супутніх явищ, які характерні для транквілізаторів, антидепресантів, психостимуляторів.

Експериментальні і клінічні дослідження показали, що фенібут має седативну дію, анальгетичний вплив, стимулює процеси навчання і пам'яті, підвищує фізичну працездатність, а також деяку транквілізуючу дію. Остання проявляється при порівняно високих дозах. Помітне послаблення симптомів

тривоги, страху, підвищеної емоціональної збудливості спостерігається переважно у хворих на астенічні синдроми.

Фенібуту властива виражена антигіпоксична дія і спроможність збільшувати вміст глюкози в мозку...

Встановлено, що ключову роль у механізмі дії фенібуту відіграє його вплив на ГАМК_A-рецептори. З рецепторами ГАМК_A (тобто бікукулінчутливими) фенібут не зв'язується.

Таким чином, у фармакологічному профілі фенібуту домінуючим є його антигіпоксична та антиамнестична, анальгезуюча, вазовегетативна та седативна дія. Причому порівняльні дослідження показали, що за ноотропною (антигіпоксичною та антиамнестичною) та вазовегетативною (зникнення головного болю, запаморочення, вегетативної лабільності) діями фенібут перевищує пірацетам. У той же час транквілізуючий ефект фенібуту є патогенетичним, проявляється разом та паралельно з ноотропною дією.

Численні клінічні дані свідчать про те, що фенібут є найефективнішим при станах астенії. Це стосується неврозів і психопатій, постінсультних і посттравматичних станів, різного роду інтоксикацій, у тому числі, алкогольної.

Необхідно зазначити, що на відміну від пірацетаму та аміналону, фенібут не виявляє психостимулюючої дії, яка проявляється в підвищенні дратівливості та тривоги, порушенні сну та інших, переважно небажаного характеру, ефектах.

Особливо важливим є те, що клінічна ефективність фенібуту проявляється в перші години та дні лікування, на відміну від пірацетаму та аміналону, дія яких відбувається повільно, протягом одного-двох тижнів курсу лікування.

Враховуючи широту спектра клінічної дії, а також високу безпечність, фенібут є засобом вибору у дитячій психіатрії та неврології.

Фенібут застосовують при логоневрозах, тіках функціонального й органічного походження у дітей, підвищенні м'язового тону у постінсультних хворих, тривожноастенічних станах при неврозах і психопатіях, порушеннях сну у осіб, що страждають на неврози, судинні та сенільні психози, при депресивних і тривожнодепресивних станах, при неврозах і реактивних психозах, гіпоманіакальних станах. Для попередження побічних ефектів при електросудомній терапії, у якості заспокійливого засобу перед травмуючими діагностичними процедурами і хірургічними втручаннями, з метою потенціювання дії нейролептиків і барбітуратів. Фенібут використовується в комплексній терапії алкоголізму.

Аналіз клініко-експериментальних даних показує, що різні препарати, які діють на обмін і функцію ГАМК-ергічної системи, мають широкий спектр психофармакологічної активності. Це дає можливість цілеспрямовано використовувати їх для фармакотерапії широкого кола нервово-психічних захворювань і підкреслює обґрунтованість подальшого пошуку нових лікарських засобів, що впливають на систему гамма-аміномасляної кислоти.

М.В. Хайтович

ПОРУШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ДІТЕЙ З ВЕГЕТАТИВНИМИ ДИСФУНКЦІЯМИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ НООФЕНОМ

*Кафедра педіатрії № 4 (зав. — проф. В.Г. Майданник)
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця*

Серед першочергових завдань, що стоять перед клінічною педіатрією в наш час, є вивчення факторів розвитку соціально значущих хвороб і розробка профілактичних технологій, що забезпечать підвищення адаптаційних резервів дітей за несприятливих умов навколишнього природного та соціального середовища [4].

Як показали наші попередні дослідження, в генезі вегетативних дисфункцій (ВД) у дітей велике значення має ураження центральної нервової системи [5,6]. Формування концепції про неврологічні аспекти ВД тісно пов'язано з розвитком уявлення про мінімальні мозкові дисфункції (ММД). В наш час ММД розглядається як наслідок ранніх локальних уражень головного мозку, що проявляється віковою незрілістю окремих вищих психічних функцій та їх дисгармонійним розвитком [2], крім того, у 100% хворих ММД супроводжується ВД з порушенням роботи внутрішніх органів.

Відомо, що в ЦНС кожний відділ має свою чітко оформлену функцію. Задні відділи півкуль відповідають за прийом, перероблення, зберігання інформації. Лобні частки забезпечують програмування, контроль та регуляцію діяльності. Відомо, що права півкуля знаходиться під активуючим впливом дієнцезфальних відділів, а ліва — ретикулярної формації. Верхній відділ мозкового стовбура, ретикулярна формація, утворення медіобазальної кори регулюють тонус півкуль. Міст є інформаційним вузлом. Ретикулярна формація має широкі зв'язки з глибинними відділами півкуль, регулює сон і активність. Мигдалина відіграє значну роль в ситуаціях вибору [8]. Морфологічні особливості сільвієвої борозни корелюють з можливостями навчання [7]. Для діагностики органічних уражень ЦНС велике значення мають нейропсихологічні методи. Як показали останні дослідження, показники когнітивних функцій (КФ) дозволяють визначити топіку ураження [10], реакцію на гіпоксію [9], оцінити вплив патогенних факторів довкілля [3]. Уповільнене становлення функціональної спеціалізації півкуль або відсутність її може призвести до труднощів в оволодінні читанням та письмом.

Для лікування ММД широко застосовуються препарати ноотропного ряду. Термін «ноотропи» вперше був запропонований автором пірацетаму К. Жиурджеа в 1971 році для позначення засобів, що здійснюють специфічний активуючий вплив на ін-

тегративні функції мозку, стимулюють навчання, поліпшують пам'ять і розумову діяльність, посилюють кортико-субкортикальні зв'язки.

Ноофен — похідне гамма-аміномасляної кислоти і фенілетиламіну, відноситься до групи ноотропних засобів. Вже досить довгий час ноофен застосовується при лікуванні межових розладів психоемоційної сфери у дітей. Зокрема, ноофен виявляє транквілізуючі властивості, але, на відміну від інших транквілізаторів, діє м'яко, не пригнічує ЦНС, не викликає залежності, «синдрому відміни». Активуюча дія ноофену використовується для лікування астеничних розладів. Ноотропні властивості ноофену також відомі. Так, показано, що ноофен поліпшує слухомовну пам'ять [2]. Але до останнього часу ноотропні властивості ноофену не часто використовуються в клінічній практиці.

Метою нашого дослідження було встановлення впливу ноофену на когнітивні функції у дітей з вегетативними дисфункціями.

Матеріали та методи. Обстежено 91 дитину (39 дівчаток і 52 хлопчики) віком від 8 до 17 років в Київському міському Центрі діагностики та корекції вегетативних дисфункцій у дітей. План обстеження, крім загальноклінічного, включав визначення когнітивних функцій за допомогою нейропсихологічних тестів.

Для оцінки графомоторних функцій (ГФ), які характеризують стан лівої тім'яно-потиличної ділянки головного мозку, застосовували тест Елліс [1]. За правильне виконання кожної з 10 фігур хворий отримував 2 бали, за грубі помилки балів не нараховували, за незначні помилки знімали 1 бал. Інтерпретацію проводили на підставі набраної суми балів (13-16 балів — ГФ злегка порушена, 9-12 балів — середньо порушена, менше 8 балів — значно порушена). Для визначення моторних функцій (МФ), з метою оцінки стану лобних часток головного мозку, використовували моторні проби «кулак-ребро-долоня» і «рахунок пальців». Сукцесивні функції (СФ) визначали для оцінки стану скроневих часток мозку за допомогою прямого і зворотнього повторів цифрових рядів. При правильному виконанні моторних і сукцесивних проб хворому нараховували по 10 балів. За кожну помилку (при порушенні порядку, автоматизму, персевераціях та ін.) віднімали бал. Оцінювали МФ і СФ як значно порушені, якщо дитина набирала менше 5 балів, середньо порушені —

при 5-6 балах, злегка порушені — при 7-8 балах. Тип моторного домінування (ТМД) визначали за типом, якою рукою дитина виконувала ГФ (права або ліва). Крім того, оцінювали, якою рукою дитина починала виконувати моторні проби, використовували проби «переплетіння пальців», «переплетіння передпліч», «ведуче око», «стрибок на одній нозі». Максимально дитина-права отримувала 5 балів, за кожний прояв «лівіштва» знімали бал.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням критеріїв Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення. Найчастіше хворі скаржились на головний біль (95,1%), запаморочення (80,5%), швидку стомлюваність (80,5%), біль у ділянці серця (70,7%). Четверту частину хворих (26,8%) непокоїть біль в ділянці живота, дещо рідше (12,2%) в кінцівках. Головний біль 91,1% хворих пов'язували зі шкільними навантаженнями, 71,1% — з переменою погоди. Найчастіше діти характеризували головний біль як дифузний і періодичний (73,1%), дещо рідше — відмічали приступи головного болю (14,6%), 7,3% хворих вказували на постійний головний біль з періодичним посиленням на фоні шкільних навантажень чи при зміні погоди.

Згідно з даними анамнезу лише третина дітей не мала ускладненої спадковості. У 56,1% хворих мати, а у 36,6% — батько страждає на хронічні захворювання (ВД, первинна артеріальна гіпертензія, холецистит, ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба, цукровий діабет та ін.). Серед обстежених четверта частина хворих (23) була із групи підвищеного радіаційного ризику (діти ліквідаторів аварії на ЧАЕС, евакуйовані після аварії на ЧАЕС). Більшість дітей (56,1%) мала ускладнений акушерський анамнез (токсикози першої і другої половин, загроза переривання вагітності, слабкість пологової діяльності, оперативні втручання тощо), причому, кожна п'ята дитина мала 2 і більше несприятливих чинники. Часто відмічалась знижена резистентність до інфекційних захворювань (у 60,9% хворих). Слід відмітити, що 12,2% обстежених перенесли різного ступеня тяжкості черепно-мозкову травму.

Вегето-судинна дисфункція (ВСД) за гіпертензивним типом визначалась у 36 хворих (10 дівчаток і 26 хлопчиків), за гіпотензивним типом — у 23 (7 дівчаток і 16 хлопчиків). У решти дітей (22 дівчинки і 10 хлопчиків) діагностовано пароксизмальну вегетативну недостатність (ПВН), що протікала у вигляді приступів синкопе, симпатоадреналових кризів (панічних атак).

Згідно з даними кардіоінтервалографії 54% хворих мали переважання симпатичного, лише 9% — парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи у вихідному вегетативному тонусі. У більшості хворих (70%) вегетативна реактивність була гіперсимпатикотонічною.

Мали правий ТМД 18 дітей (виконували графомоторні проби правою рукою, починали виконувати моторні проби правою рукою, у них визначались «ведучі» праве око і права нога, пе-

режалала права сторона при виконанні проб з переплетінням пальців і передпліч). Одна дитина мала лівий ТМД; 60 дітей виявляли амбідекстрію (графомоторну пробу виконували правою рукою, а інші проби не виявляли переважання правої чи лівої сторони); 14 хворих виявляли приховану ліворукість (графомоторні проби виконували правою рукою, всі інші — лівою).

В таблиці 1 наведено загальну характеристику КФ у обстежених хворих. Так, у дітей з ВД найбільше страждає ГФ, нормальні показники ГФ відмічено лише у 6,6% дітей, тоді як нормальні значення МФ і СФ — відповідно у 38,5 і 46,1% хворих. Кожна 10-та дитина з ВД має значні порушення ГФ.

Згідно з даними таблиці 2, КФ суттєво не відрізнялись у хворих з різними клінічними формами ВД. У хворих з ПВН відмічалась дещо нижчі в середньому значення ГФ і МФ порівняно з хворими з перманентною артеріальною гіпертензією та артеріальною гіпотензією (12,84±0,12 і 8,04±0,08 бала проти відповідно 13,25±0,05 і 8,14±0,03 бала; 12,68±0,09 і 8,47±0,06 бала), але різниця була недостовірною.

Таблиця 1

Характеристика когнітивних функцій у дітей з вегетативними дисфункціями, %

КФ	Характеристика КФ у дітей з ВД			
	нормальна	злегка знижена	середньо знижена	значно знижена
ГФ	6,6	55,9	26,6	10,9
МФ	38,5	51,6	9,9	—
СФ	46,1	44	9,9	—

У хворих на артеріальну гіпотензію відмічався достовірно нижчий ТМД порівняно з хворими з ВСД за гіпертензивним типом і хворими з ПВН (2,89±0,05 бала проти відповідно 3,45±0,03 і 3,68±0,07 бала; $p < 0,05$).

У дітей, які часто хворіють на інфекційні захворювання, встановлено особливості КФ. Зокрема, у них достовірно нижчі ГФ (12,87±0,05 проти 14,4±0,17 бала; $p < 0,05$) і вищі СФ (8,74±0,04 проти 7,7±0,12 бала; $p < 0,05$). Також достовірні відмінності СФ виявлено залежно від спадковості. У дітей з ускладненою спадковістю СФ достовірно вищі (8,72±0,02 проти 7,72±0,1 бала; $p < 0,05$). Не встановлено особливостей КФ у хворих з групи радіаційного ризику.

Таблиця 2

Середні значення когнітивних функцій ($M \pm m$) у дітей з різними клінічними формами ВД (бали)

КФ	ВСД за гіпотензивним типом (n=35)	ВСД за гіпотензивним типом (n=19)	ПВН (n=25)
ГФ	13,25±0,05	12,68±0,09	12,84±0,12
МФ	8,14±0,03	8,47±0,06	8,04±0,08
СФ	8,54±0,03	8,52±0,06	8,68±0,07
ТМД	3,45±0,03	2,89±0,05*	3,68±0,07

Примітка* — достовірність відмінностей ($p < 0,05$)

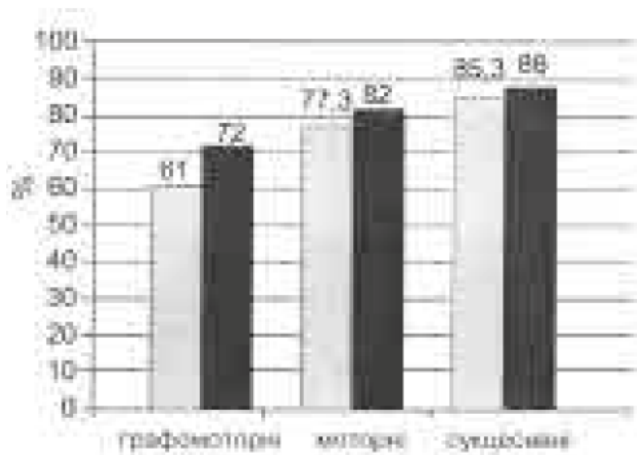
Таким чином, діти з ВД мають переважно скарги цереброастенічного характеру (дифузний періодичний головний біль, пов'язаний з переміною погоди і шкільними навантаженнями, запаморочення, підвищена стомлюваність). У них виявляються порушення КФ, що, можливо, зумовлено обтяжливим анамнезом (спадковість за психосоматичними захворюваннями, несприятливий перебіг вагітності та пологів, фактори екологічного неблагополуччя, часті інфекційні захворювання). Найбільш вираженими є порушення ГФ. Особливості ТМД (переважання тону правої півкулі головного мозку) поєднуються з певним фенотипом вегетативних порушень, зокрема, перманентною артеріальною гіпотензією.

Виходячи з цих позицій, ноотропні препарати є засобом патогенетичної терапії ВД у дітей. Враховуючи схильність хворих на ВД до тривожності, гіперсимпатикотонічний характер вегетативного гомеостазу, наявність вираженого астеничного синдрому у переважній більшості хворих, одним із найбільш патогенетично обґрунтованих для хворих на ВД ноотропних препаратів є ноофен.

З метою корекції КФ у хворих на ВД ми призначали ноофен у вигляді монотерапії дозою 250 мг двічі на день (вранці та вдень) при виписці зі стаціонару або дітям, які знаходились на амбулаторному лікуванні. Курс терапії тривав 3 тижні. Ефективність лікування оцінювали з урахуванням суб'єктивних, об'єктивних критеріїв, стану КФ (% від максимально можливого результату).

Відмічено, що вже наприкінці першого — на початку другого тижня прийому ноофену у дітей поліпшилось самопочуття, значно зменшився головний біль, підвищилась працездатність, зменшилась метеозалежність та прояви тривоги. Відмічено добрий антифобічний ефект.

Встановлено (рис. 1) підвищення всіх КФ, особливо ГФ, яка збільшилась достовірно з 61 до 72% ($p < 0,05$) від максимально можливої.



Мал. 1. Динаміка когнітивних функцій у дітей з вегетативними дисфункціями під впливом ноофену

Препарат добре переносився, лише двоє хворих відмічали невелику нудоту в перші кілька хвилин після прийому ноофену.

Таким чином, у дітей з ВД після тритижневого курсу лікування ноофеном звичайними терапевтичними дозуваннями поліпшився загальний стан, зменшились прояви астеноневротичного синдрому, підвищились когнітивні функції.

Висновки.

1. Діти, хворі на вегетативні дисфункції, мають порушення когнітивних функцій, особливо у них страждає графомоторна функція.
2. Ноофен володіє широким діапазоном терапевтичної дії: поліпшує загальний стан та когнітивні функції, зменшує тривожність та прояви астеничного синдрому у дітей з вегетативними дисфункціями. Це свідчить про доцільність використання ноофену в комплексному лікуванні вегетативних дисфункцій у дітей.

1. Вассерман Л. Л., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики: Практ. руководство. — Санкт-Петербург: Изд-во «Стройлеспечать», 1997. — 304 с.
2. Заваденко Н.Л. Гиперактивность с дефицитом внимания у детей: проблемы диагностики и лечения // Соціальна педіатрія. Розділ: «Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з хронічним ураженням нервової системи». — К., 2001. — С. 301-306.
3. Ильченко И.Л. Методические подходы к оценке нервно-психического развития детей, проживающих на территориях, загрязненных эндотоксикантами // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1999. — № 11. — С. 36-40.
4. Майданник В.Г. Перспективи розвитку клінічної педіатрії в XXI столітті // ПАГ.—2002.— №1. — С.8-12.
5. Хайтович М.В. Нейропсихосоматичні співвідношення у дітей з вегетативними дисфункціями // Там же. — 1999. — № 4. — С. 83-84.
6. Хайтович М.В. Вегетативні дисфункції у дітей: (Неврологічні аспекти) // Соціальна педіатрія. Розділ: «Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з хронічним ураженням нервової системи». — К., 2001. — С.480-483.
7. Billingsley R.L., Schrimsher G.W., Jackson E.J. et al. 3rd. Significance of planum temporale and planum parietale morphologic features in neurofibromatosis type 1 // Arch. Neurol. — 2002. — Apr; 59(4): 616-622.
8. Kahn I., Yeshurun Y., Rotshtein R. et al. The role of the amygdala in signaling prospective outcome of choice // Neuron. — 2002. — Mar 14; 33(6): 983-94.
9. Qin Y., Ma R.S., Ni H.Y. et al. Locating the impairment of human cognitive function during hypoxia // Space Med. Med. Eng. (Beijing). — 2001. — Jun; 14(3): 218-20.
10. Zaatreh M.M., Bates E.J., Hooper S.J. et al. Morphometric and neuropsychologic studies in children with arachnoid cysts // Pediatr. Neurol. — 2002. — Feb; 26(2): 134-8.

Лукач О. И., Кузнецов В. В.

ВЛИЯНИЕ НООФЕНА НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ И ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев

Одной из главных задач современной медицины является создание высокоэффективных лекарственных средств для профилактики и лечения цереброваскулярной патологии. Среди путей создания новых фармакологических препаратов наиболее перспективным и продуктивным остаётся принцип модификации структуры физиологически активных соединений. Продолжают привлекать внимание фармакологов и клиницистов нейроактивные аминокислоты: гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин и др. ГАМК является первичным ингибиторным нейромедиатором в мозге млекопитающих [5]. Нейротрансмиссия ГАМК приводит к увеличению тока хлора через постсинаптическую мембрану и к гиперполяризации. Во многом эти действия уравнивают физиологические и токсические действия глутамата. ГАМК опосредуют своё действие через два подтипа рецепторов — А и В. ГАМК-А-рецептор — это лиганд-управляемый хлорный канал, обнаруживаемый в мозге, который опосредует быстрый ингибиторный ответ. ГАМК-В-рецептор связан со вторым информационным протеином — G-протеином и встречается на нейронах и глиях в пределах и вне ЦНС [8, 3]. За последнее время было показано, что агонисты ГАМК-А-рецептора обеспечивают нейропротекцию во время ишемии и обнаруживаются на мозговых кровеносных сосудах и опосредуют расширение церебральных (но не экстракраниальных) сосудов [1]. Этот эффект блокируется конкурирующими антагонистами ГАМК-рецептора. На основе ГАМК и модификации ее молекулы получены новые эффективные лекарственные средства: аминалон (гамма-лон), баклофен, ноофен (фенибут). Накопленные данные свидетельствуют о том, что система ГАМК головного мозга участвует в центральной регуляции кровообращения, при её активации наблюдается подавление симпатического оттока, снижение артериального давления [4]. ГАМК играет важную роль в регуляции мозгового кровообращения. В стенках мозговых сосудов, особенно в глиальных артериях, существует система синтеза и деградации ГАМК. При системном введении аминокислоты наблюдается расширение мозговых сосудов, повышение объёмного кровотока, повышение содержания кислорода в мозге. Эти эффекты ГАМК объясняются её прямым действием на мозговые сосуды. Японскими

авторами было показано, что ГАМК *in vitro* вызывала расслабление позвоночной и средней мозговой артерии собак. При ишемии мозга резко возрастает содержание ГАМК в стенках сосудов и мозговой ткани, что приводит к компенсации нарушенной гемодинамики [5]. В условиях нарушенной мозговой гемодинамики введение ГАМК вызывает улучшение церебрального кровообращения. У больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ), по данным МРС, уменьшается содержание ГАМК [8].

Особое место среди ГАМК-эргических препаратов принадлежит препарату ноофен (фенибут), который является уникальным как по фармакологическим свойствам, так и по возможностям применения в клинической практике, средство, которое по сути не имеет аналогов как среди производных ГАМК, так и среди нейротропных препаратов в целом [2].

Ноофен — гидрохлорид бета-фенил-гамма-аминомасляной кислоты.

Цель настоящей работы — дать комплексную оценку влияния ноофена на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ) в каротидном бассейне, с учетом локализации ишемического очага (по данным церебральной гемодинамики и показателей нейropsychической деятельности).

Объектом исследования были 26 больных, перенесших ИИ, в ранний реабилитационный период. Локализация ишемического очага определялась с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Больные прошли комплексное клиничко-физиологическое обследование, включающее: электрокардиографическое обследование, осмотр кардиолога, окулиста, биохимические исследования крови, психологические исследования по геронтологической шкале депрессивности, шкале САН, исследование памяти по тесту запоминания 10-ти слов [9]. Исследование мозговой гемодинамики проводили методом ультразвуковой доплерографии экстракраниальных и интракраниальных отделов магистральных артерий головы и шеи на приборе Logidop-5 (Kranzbuhler, Германия). Анализировали линейную систолическую скорость кровотока (ЛССК) в сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов [7]. Больные принимали ноофен по 1 таблетке 3 раза в день в течение 20 дней в условиях стационара.

Анализ клинико-экспериментальных данных показал, что разные препараты, которые действуют на обмен и функцию ГАМК-эргической системы, имеют широкий спектр психофармакологической активности. Сравнительный анализ психоэмоционального состояния у больных, перенесших ИИ, после курсового лечения ноофеном показал, что у 60 % больных отмечено улучшение общего самочувствия, у 58 % повысился общий фон настроения, у 83 % активизировалась кратковременная память, у 59 % уменьшилась выраженность депрессии. Следует отметить, что у 33 % больных не отмечено изменения самочувствия, а также у 11 % больных не изменился уровень депрессии и настроения.

Результаты количественной оценки эффективности влияния ноофена на психоэмоциональное состояние представлены в таблице 1.

Как следует из представленной таблицы 1, у больных с остаточными явлениями острого нарушения мозгового кровообращения (ОЯ ОНМК) ноофен вызывает достоверное улучшение самочувствия (с 2,9 до 5

баллов), активизацию кратковременной памяти (с 77,8 % до 84 %) и уменьшение депрессивности (с 14 до 12 баллов), что свидетельствует об активизации психоэмоционального состояния и мнестических функций.

Принимая во внимание, что уровень психоэмоциональной деятельности в значительной степени зависит от гемодинамических процессов, был проведен анализ состояния церебральной гемодинамики у больных, перенесших ИИ, до и после курсового лечения препаратом ноофен. Анализировали ЛССК, которая является одним из основных параметров кровотока и имеет первостепенное значение для диагностики поражений сосудов. ЛССК — это интегральный показатель, зависящий от диаметра сосуда, реологических свойств крови, насосной функции миокарда, эластотонических свойств сосудистой стенки [6].

В результате анализа состояния церебральной гемодинамики установлено, что курсовой приём ноофена вызывает увеличение ЛССК в отдельных сосудах интракраниального и вертебробазиллярного бассейнов. Как следует из представленной таблицы 2, у больных с локализацией ишемического очага в бассейне правой средней мозговой артерии (СМА) статистически достоверное увеличение ЛССК отмечается в ипсилатеральной внутренней сонной (ВСА), задней мозговой (ЗМА), позвоночной (ПА) и базилярной (БА) артериях. У больных с локализацией ишемического очага в бассейне левой СМА под влиянием ноофена увеличение ЛССК в каротидном бассейне менее выражены, чем у больных с локализацией ишемического очага в бассейне правой СМА и характеризуются увеличением ЛССК в гетеролатеральной ВСА. Достоверное увеличение ЛССК в сосудах вертебробазиллярного бассейна под влиянием ноофена у больных с локализацией ишемического очага в бассейне левой СМА отмечается в сосудах как гетеролатеральной, так и ипсилатеральной стороны. Как следует из представленных дан-

Таблица 1

Динамика изменений психоэмоционального состояния у больных с остаточными явлениями ОНМК по ишемическому типу до и после курсового лечения препаратом НООФЕН

Название тестов	Ноофен	
	До лечения	После лечения
Запоминание 10-ти слов (%)	77,8±1,4	84±1,5*
Самочувствие, Активность, Настроение (баллы)	2,9±0,2	4,5±0,3*
	4,9±0,04	5,2±0,1
	4,4±0,1	4,8±0,2
	14±0,7	12±0,8

* — статистически достоверны по сравнению с группой больных до лечения ($p < 0,05$)

Таблица 2

Динамика линейной систолической скорости кровотока у больных с остаточными явлениями ОНМК по ишемическому типу до и после курсового лечения НООФЕНОМ

Название артерии		Больные с локализацией очага в правом полушарии		Больные с локализацией очага в левом полушарии	
		ЛССК до лечения см/с	сдвиг $\Delta M \pm m$	ЛССК до лечения см/с	сдвиг $\Delta M \pm m$
ВСА	1	56,5±1,2	8,7±0,2*	60,6±0,6	-3±0,2
	2	62±0,7	-1,6±0,4	60,5±0,6	5±0,2*
с. ВСА	1	59,7±1,1	1,4±0,8	59,5±1,5	1,4±0,9
	2	58,9±1,8	4,1±0,2	66,3±2	-2,5±0,8
СМА	1	60,5±1,5	4,3±0,1	57,2±1,5	-2,1±0,5
	2	64,8±0,3	-1±0,2	65,1±0,9	2,1±0,3
ЗМА	1	44,9±0,9	6±0,6*	45,3±1	0,9±0,5
	2	48±0,1	3,8±0,1	44,8±0,3	5,2±0,5*
ПА	1	33,1±0,3	5,4±0,6*	32±0,7	4,8±0,1*
	2	36,9±1,2	3,8±0,2	30,7±0,7	8,8±0,2*
БА		38,1±0,1	7±0,4*	39,2±0,7	2,3±0,1

* — статистически достоверны по сравнению с группой больных до лечения ($p < 0,05$)

¹ — ипсилатеральное полушарие

² — гетеролатеральное полушарие

них, под впливом ноофена отмечаются изменения ЛССК в отдельных сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов в пораженном и интактном полушарии. Однако статистически достоверные различия изменений ЛССК под влиянием ноофена более выражены в сосудах вертебробазилярного бассейна. Результаты анализа влияния ноофена на ЛССК в каротидном и вертебробазилярном бассейне показали наличие полушарных особенностей.

Под влиянием ноофена у больных, перенесших ишемический инсульт, активизируются психоэмоциональные и мнестические функции.

У больных с локализацией ишемического очага в левой гемисфере изменения церебральной гемодинамики под влиянием ноофена обусловлено статистически достоверным увеличением ЛССК в гетеролатеральных очагу поражения сосудах каротидного бассейна (ВСА, ЗМА) и двух позвоночных артериях.

У больных с локализацией ишемического очага в правом каротидном бассейне курсовой приём ноофена вызывает статистически достоверное улучшение церебральной гемодинамики за счёт повышения ЛССК в ипсилатеральных очагу поражения сосудах каротидного (ВСА, ЗМА) и вертебробазилярного (ПА, БА) бассейнов.

1. Акопян В. П., Бамян Л. С. Тез. докл. конференции «Вопросы нервной регуляции мозгового кровообращения», - Кишинев, 1993. — С. 83-85.
2. Бурчинський С. Г. Препарат Ноофен (фенібут): властивості, перспективи застосування та місце серед нейротропних засобів // Ліки. — 2002. — № 1-2. С. 3-5
3. Громов Л. Фармакологический профиль действия ГАМК-эргических препаратов в ряду психотропных средств// Вестник фармакологии и психиатрии — 2001 — № 11. — С. 12-14.
4. Ковалёв Г. В. В кн.: Фармакология процессов регуляции кровообращения: Тр. ВГМИ, — Волгоград, 1977. — Т. 30, вып. 3. — С. 13-30.
5. Мехилане Л. С., Ряго Л. К., Алликметс Л. Х. Фармакология и клиника фенибуты. — Тарту: Изд-во ТГУ, 1990. — С. 26-33.
6. Никитин Ю. М., Труханова А. И. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний, — М.: Видар, 1998. — С. 72-76.
7. Шахнович А. Р., Шахнович В. А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография. — М.: Ассоциация книгоизд., 1996. — С. 446.
8. Leonard P. Miller Stroke Therapy: Basic, Preclinical, and Clinical Directions. — San Diego, California, 1999. — С. 17-18. 107-115.
9. Yesavage, T. Brink, et al. Development and validation et a geriatric screening scale: A preliminary report, 1983. — С. 28-27.

Лукач О. І., Кузнєцов В. В.

ВПЛИВ НООФЕНУ НА ПСИХОЕМОЦІЙНУ ДІЯЛЬНІСТЬ І ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕОДИНАМІКУ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

Інститут геронтології АМН України Київ

Мета дослідження — оцінка впливу ноофену на церебральну гемодинаміку та нейропсихічну діяльність у хворих, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом. Обслідувані 26 хворих, що перенесли ішемічний інсульт у каротидному басейні в ранньому реабілітаційному періоді (до 2 років після гострого періоду). Обслідування проводили до лікування і після 20-денного курсу приймання ноофену в дозуванні 1 таблетка 3 рази на день. Показано, що під впливом ноофену у хворих, що перенесли ішемічний інсульт, активізуються психоемоційні та мнестичні функції (у 60 % поліпшується загальне самопочуття, у 58 % підвищується загальний фон настрою, у 83 % активізується короткочасна пам'ять, у 59 % зменшується вираженість депресії). Зміни церебральної гемодинаміки під впливом ноофену характеризуються півкульовими особливостями: у хворих з локалізацією ішемічного осередку в лівій гемисфері відзначається статистично достовірне збільшення ЛССК у гетеролатеральних щодо осередку ураження судинах каротидного басейну (ВСА, ЗМА) та двох хребетних артеріях, у хворих з локалізацією ішемічного осередку в правому каротидному басейні підвищується ЛССК в іпсилатеральних щодо осередку ураження судинах каротидного (ВСА, ЗМА) і вертебробазилярного басейнів.

Lukach A. I., Kuznetsov V. V.

INFLUENCE NOOPHEN ON PSYCHOEMOTIONAL ACTIVITY AND CEREBRAL HEMODYNAMICS AT THE PATIENTS, WHO WERE BEEN SUFFERED WITH ISCHEMIC INSULT

Institute of Gerontology of the AMS of Ukraine Kyiv

Purpose of study consists in assessment of noophen influence on cerebral hemodynamics and neuropsychic activity in patients, who were been suffered with acute disorder of the ischemic type cerebral circulation. At early rehabilitation period (up to 2 years after the acute period) 26 patients after ischerrtic insult in carotid basin were been examined. Examinations were made before treatment and after 20 days course of medication with noophen in dosage 1 tablet 3 times per day. It was showed that under the noophen influence in patients after ischemic insult psychoemotional and mnesic functions are activated (improved general state in 60 %, increase of general mood background in 58 %, the short time memory activation in 83 %, decrease of expressed depression in 59 %). Modifications of cerebral hemodynamics under the influence of noophen are characterized by hemispheric particularities: in patients with localization of ischemic focus in the left hemisphere is registered statistically reliable increase of the linear blood flow systolic rate (LBFSR) in heterolateral as to the focus of lesion vessels of carotid basin (internal carotid artery, posterior cerebral artery) and of two vertebral arteries, in patients with localization of ischemic focus in the right carotid basin increase of LBFSR in ipsilateral as to the focus of lesion vessels of carotid basin (internal carotid artery, posterior cerebral artery), and vertebrobasilar {vertebral artery, basilar artery) basins.

О. Г. Сыропятов, Н. А. Дзеружинская, С. С. Яновский

МЕСТО НООФЕНА В ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

*Восточно-европейская академия психотерапии**Исследовательский центр консультативной психиатрии и психотерапии, г. Киев*

В течение жизни 10-20% населения переносят один или более панических приступов. Больные составляют 0,6% населения, хотя американские авторы приводят и более высокие цифры (2,7%). Эпизодическая пароксизмальная тревога в 70% случаев сочетается с депрессией, соответственно повышая риск суицидального поведения. Кроме того, тревожные расстройства часто встречаются в клинической картине многих других психических и поведенческих расстройств, таких как шизофрения, расстройства личности, алкоголизм и наркомания, а также сопутствует многим соматическим заболеваниям [1]. Все это делает проблему диагностики и лечения тревожных расстройств весьма актуальной.

В течение последних лет международная согласительная группа (International Consensus Group) по улучшению распознавания и лечения расстройств депрессивного и тревожного спектра активно занимается разработкой алгоритма диагностики этих расстройств в общей медицинской практике [2].

Представления о тревожности до настоящего времени еще недостаточно определены [3]. Значительный вклад в исследование проблемы тревожных состояний внес S. Freud. Он выделял «испуг» и «тревогу».

Различие между испугом и тревогой состоит в том, что в первом случае субъект не готов к опасности, тогда как в самом состоянии тревоги есть нечто такое, что защищает от испуга «страх как изначальный ответ на ситуацию травматической беспомощности вновь возникает в опасной ситуации в виде сигнала тревоги» [4]. Внутри неврастенического синдрома S. Freud вычленил расстройство, основанное на симптомах страха и тревоги. На фоне «общей возбудимости» выделяются: хроническая тревожность и тревожное ожидание, способное связываться с каким угодно представлением и опираться на него; приступы ничем не обоснованного страха, например, ночные страхи, которые сопровождаются или замещаются различными соматическими явлениями (головокружения, нарушения дыхания, сердечной деятельности, потливость и пр.); фобические симптомы, при которых связь аффекта с представлением скрывает символическую подмену вытесненного представления. Невроз страха также отличается от истерии страха или от такого фобического невро-

за, при котором тревога сосредоточена на объекте-заместителе. Понятие истерии страха подчеркивает основной механизм данного невроза, когда возникновение тех или иных фобических объектов вторично по отношению к независимой, не связанной ни с каким конкретным объектом, тревогой. С. D. Spielberg et al. [5] различали личностную и ситуационную тревожность и предложили для диагностики соответствующие опросники. В клинической практике используются следующие инструменты для диагностики тревоги: HADS (Hospital Anxiety Depression Scale), PRJME-MD (Primary Care Evaluation of Mental Disorders), SDDS-PC (the Symptom-Driven Diagnostic System for Primary Care), GHQ (General Healthcare Questionnaire), CES-D (the Center for Epidemiological Studies Depressed Mood Scale), MINI (Mini-International Neuropsychiatry Interview). Однако эти опросники не позволяют проводить дифференциальную диагностику состояний тревоги, которая является залогом их успешной терапии.

Как отмечают В.В. Калинин и М.А. Максимова [6], сам по себе термин «тревога» является скорее сборным понятием, служащим для обозначения гетерогенной группы расстройств, которые отличаются между собой как по клинко-психопатологическим характеристикам, так и методам их психофармакотерапии. В Международной классификации болезней МКБ-10 выделяются три основные группы расстройств, включающих тревогу: фобические расстройства, тревожные расстройства и реакции на стрессовые события (F40, F41, F43); каждая из групп, в свою очередь, подразделяется на подтипы расстройств. Так, фобические расстройства разделяются на агорафобию, социальную фобию и специфическую изолированную фобию. Группа тревожных расстройств состоит из панического расстройства, генерализованного тревожного расстройства и смешанного тревожно-депрессивного расстройства. Последний подтип расстройств — самый многочисленный. У 95% больных с депрессией наблюдаются тревожные расстройства [7]. В группе расстройств адаптации рассматривается посттравматическое стрессовое расстройство.

Тревожные синдромы одновременно рассматриваются в рамках как конституционально-личностного, так и невротического уровней, к тому же ча-

сто расстройство первого уровня переходит во второй. В структуре некоторых расстройств невротического уровня можно выделить переживания, отражающие скорее собственно психотические нарушения, что говорит о относительности границ трех традиционных уровней: невротического, психотического и личностного [8]. Таким образом, разграничение видов тревоги по особенностям клинических проявлений представляет довольно сложную задачу. Используемые в практике клинические и личностные опросники, как и диагностические: критерии МКБ-10, применяются лишь для скрининга тревоги и уточнения некоторых клинических особенностей психического состояния. Уровень диагностики, основанный на таком подходе, явно недостаточен для выбора терапевтической стратегии. Клиническая диагностика тревожных расстройств требует клинико-динамического психиатрического обследования с привлечением феноменологического метода изучения психического состояния пациента. Феноменология, как известно, рассматривает конкретный опыт и пытается описать его по возможности с минимальными искажениями или толкованиями.

Современный этап изучения патогенетических закономерностей тревоги характеризуется все большим удельным весом биологических исследований и переносом акцента на «эндогенные» механизмы их происхождения [6]. В настоящее время считается, что лимбические и гиппокампальные структуры играют важную роль в возникновении и развитии тревожных расстройств. Допускается, что диэнцефальные центры выполняют функции возбудителя и координатора тревожных реакций. Иначе, лимбические структуры являются центром, интегрирующем эмоции, способствуя взаимодействию между корой, афферентными путями и гипоталамусом, который отвечает за поведенческие проявления тревожности.

Выбор психотерапии или необходимого психофармакологического препарата для лечения тревожного расстройства должен опираться на представления о патогенезе этих расстройств. Фармакологические способы лечения тревожных расстройств разнообразны, а подбор необходимого для купирования тревоги препарата представляет трудную клиническую задачу.

И.П. Лапин [9] напоминает в своей работе о многообразии потенциальных нейрохимических эндогенных субстанций с анксиолитическим или анксиогенным действием и выделяет следующие виды тревоги: «кинуруениновая» тревога, «фенил-этиламинавая» тревога, ГАМК-бензодиазепиновая» тревога, «холецистокининовая» тревога, «катехоламинергическая» тревога, «серотониновая» тревога. Тревожно-фобические, панические, обсессивно-компульсивные расстройства имеют и сходство и различия нейрохимических характеристик, которые отражают их деление на подтипы, однако рассмотрение всей нейрохимической картины этих расстройств не позволяет достигнутый научный уровень [9].

Современный уровень знаний позволяет дифференцировать следующие наиболее изученные ведущие патогенетические механизмы тревожных расстройств: нейрохимический компонент тревоги,

связанный с основным медиатором торможения в нервной системе — гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), «серотониновый» компонент тревоги, объясняющий эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) при панических расстройствах, «катехоламинергический» компонент тревоги, являющийся наиболее универсальным при хроническом эмоциональном стрессе.

Как свидетельствует многочисленные экспериментальные и клинические исследования, нейрохимический компонент, представленный ГАМК и бензодиазепиновым рецепторным комплексом, доминирует при большинстве тревожных расстройств. Места специфического связывания бензодиазепинов (БД) локализованы в УНС повсеместно. До 30% синапсов содержат места специфического связывания этих препаратов, что свидетельствует о важности этого неиромедиатора. Обнаружена значительная плотность мест специфического связывания (МСС) БД в коре головного мозга, мозжечке, лимбических структурах, таламусе, гипоталамусе, стволе мозга и спинном мозге. При этом выделяют два типа таких рецепторов — рецепторы типа I на уровне мозжечка и рецепторы типа II, которые расположены, главным образом, в гиппокампе. МСС БД локализованы на синаптической мембране ГАМК-ергических нейронов, и находятся в непосредственной связи с ГАМК-рецепторами. По сути дела, бензодиазепиновые рецепторы вместе с ГАМК и некоторыми другими рецепторами образуют единый надмолекулярный комплекс хлорного канала. Связывание ГАМК соответствующим МСС приводит к открыванию хлорного канала, вследствие чего ионы хлора проникают в клетку, где их концентрация ниже, чем в окружающей среде. На рецепторный комплекс ГАМК могут влиять различные соединения, которые могут быть как агонистами, то есть своего рода анксиолитиками и антиконвульсантами, так и антагонистами. Блокада рецепторов конкурентными бензодиазепином препаратами вызывает в эксперименте на животных острый тревожный синдром [10]. Существует предположение о выделении аналогичных метаболитов, блокирующих бензодиазепиновые рецепторы, у больных с тревожно-фобическим расстройством [11].

Большое число исследований посвящено применению бензодиазепиновых транквилизаторов в лечении тревожных расстройств. Бензодиазепины сегодня занимают в терапии тревожных расстройств совершенно определенное место. Редкость побочных эффектов, благоприятный профиль сна и высокая анксиолитическая активность делают бензодиазепины достаточно популярной группой лекарственных средств. Однако сообщения о бензодиазепиновой зависимости ограничивают их применение. Вместе с тем, по свидетельству Международной коллегии нейропсихофармакологов, «несмотря на возникновение нежелательных эффектов при применении бензодиазепинов, научный вывод от изучения большой группы популяции и объективно контролируемых испытаний показывает, что такие эффекты могут отражать индивидуальное состояние больного, например, расстройство личности или глубокое психическое расстройство, а не ток-

сичность лекарственного средства» [11]. Противоречивость суждений о соотношении вреда и пользы при использовании бензодиазепиновых транквилизаторов заставляет искать иные препараты, воздействующие на ГАМК-ергическую систему, но лишённые очевидных негативных свойств бензодиазепиновых препаратов (например, Ноофен). Для адекватного назначения противотревожных психофармакологических средств следует учитывать следующие клинические особенности их эффективности. Бензодиазепиновые транквилизаторы оказывают терапевтический эффект при лечении генерализованного тревожного расстройства и инсомнии, но не приводят к ощутимым результатам при лечении приступов паники. С другой стороны, препараты с отчетливой антипанической направленностью, такие как трициклические антидепрессанты и ингибиторы МАО, малоэффективны при лечении генерализованного тревожного расстройства. В данных, полученных на животных, заслуживает внимание тот факт, что серотонин – вероятный посредник поведенческого торможения при тревоге, а такое торможение, как известно, не является ключевым симптомом тревоги. Поэтому практические врачи должны с осторожностью воспринимать рекомендации широкому применению СИОЗС для лечения тревожных расстройств.

На основании многочисленных данных правок но предположение о том, что паническая и непаническая тревога возникают в результате различных нейрохимических механизмов. Норадреналин и серотонин играют ключевую роль в патофизиологии панических состояний, а ГАМК-нейроны и эндогенные бензодиазепины вовлечены в патогенез генерализованной тревоги.

Согласно современным представлениям о нейхимии тревоги возникновение состояний тревоги не является результатом дисфункции какой-либо одной нейротрансмиттерной системы, а представляет собой следствие общей дисрегуляции ряда систем. Ключевое место в возникновении тревоги занимает ГАМК-ергическая система. Изменения, возникающие под действием анксиогенного стимула на уровне ГАМК-ергической системы, с неизбежностью модифицируют активность ряда других нейротрансмиттерных систем. Представляется бесспорным, что катехоламинергические, серотонинергические и ГАМК-ергические пути, а также определенные диэнцефальные, лимбические и кортикальные структуры, вовлечены в патогенез этого расстройства. Модифицирующее значение ГАМК-ергической системы определяет поиск препаратов первого выбора для лечения тревоги.

Помимо применяемых при лечении тревожных расстройств бензодиазепиновых транквилизаторов, существует группа препаратов ноотропов, также способствующих улучшению ГАМК-ергической нейротрансмиттерной передачи. Представителем этой группы препаратов является Ноофен. Основное ноотропное свойство препарата основано на антигипоксическом действии, улучшении ГАМК-ергической нейромедиаторной передачи, повышении энергетических ресурсов, активации метаболических процессов, улучшений функциональных осо-

бенностей нейронов. В эксперименте на животных с применением фенибута (Ноофена) показано, что ГАМК-ергическая нейромедиаторная система участвует в выработке и реализации внутреннего торможения, необходимого для обучения и эффективной адаптации [12].

По своему психофармакологическому действию Ноофен оказывает умеренное транквилизирующее действие, уменьшая напряженность, тревогу, страх, эмоциональную лабильность, слезливость, раздражительность, нормализует сон. По данным Л. С. Мехилане, Л. Г. Ряго, Л. Х. Алликметс [13], проводивших сравнительное применение фенибута (ноофена) и диазепама при психических расстройствах у детей, воздействие ноотропного препарата осуществлялось в два этапа. На первом этапе лечения (после 10-14 дней приема лекарства) проявлялись транквилизирующие свойства препарата: уменьшение раздражительности, тревоги, плаксивости, неусидчивости, нарушения сна, эмоциональной и вегетативной лабильности. На втором этапе (к концу 4-6 недельного курса лечения) наступало значительное уменьшение или исчезновение гиперкинезов и других невротических расстройств (тиков, ночного энуреза, логофобии и др.). В отличие от бензодиазепинового транквилизатора – диазепама, при применении фенибута не наблюдалось явлений седации, снижения заинтересованности и мотивации в действиях.

При применении фенибута у взрослых больных невротическими и невротоподобными состояниями [14] получены положительные результаты при сравнении с диазепамом и традиционными ноотропами (пирацетам). Предполагается, что транквилизирующее действие препарата связано с его способностью усиливать контролируемую функцию кортикальных структур над субкортикальными, в том числе и лимбическими, за счет патогенетического воздействия: улучшения ГАМК-ергической нейромедиаторной передачи, повышения энергетических ресурсов, активации метаболических процессов, улучшения функциональных возможностей и повышения резистентности нейронов к вредным экзогенным воздействиям. В данном исследовании продемонстрирована целесообразность сочетанного применения ноофена с диазепамом. При сочетании применения этих двух препаратов дозу бензодиазепинового транквилизатора можно уменьшить без снижения при этом транквилизирующего действия и с сохранением эффективного воздействия на тревогу, страх, ипохондричность, вегетативную лабильность и нарушения сна.

Таким образом, Ноофен является препаратом первого выбора для лечения тревожных расстройств в общей медицинской практике. Это позволяет практикующим врачам воздействовать на ключевой патогенетический механизм для предотвращения дальнейшего развития большинства тревожных состояний. Диагностический процесс, осуществляемый психиатром, предполагает клиническую дифференциацию состояний тревоги с последующим выбором наиболее адекватного лечения тревожного расстройства в зависимости от его этиологии и коморбидности.

1. Попов Ю.В. Вид В. Д. Современная клиническая психиатрия. — М.; Экспертное бюро — М, 1997. — 496 с.
2. BaHinger J.C., Davidson J.R.T., Lecrubier Y., Nutt D. J. // J. Clin. Psychiatry. — 2001. — Vol. 3, № 2, April. — P. 44-52.
3. Щербатых Ю., Ивлева Е. Психофизиологические и клинические аспекты страха, тревоги и фобий. — Воронеж: Истоки; 1998. — 282 с.
4. Freud S. (Фрейд С.) Введение в психоанализ: Лекции. — М.: Наука, 1991. — 456 с.
5. Spielberg C. O, O'Neil H. F., Hanson D. N. Anxiety, drive theory and computer assisted learning // Progress in Experimental Personality Research. — N.Y, 1972. — P. 111.
6. Калинин В.В., Максимова М.А. Современные представления о феноменологии, патогенезе и терапии тревожных состояний. Соц. и клин. психиатрия. — 1993. — № 2. — С. 128-142.
7. These M. E. Defining remission in patients treated with antidepressants // J. Clin. Psych. — 1999. — Vol. 60 (suppl. 22). — P. 3-6.
8. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб: Медицинское информационное агентство, 1995. — 569 с.
9. Лапин И. П. Нейрохимическая мозаика тревоги и индивидуализация психофармакологии // Тревога и обсессии / Под ред. А. Б. Смулевича. — М.: Изд-во РАМН. 1998. — С. 12-20.
10. Шиньон Ж-М. Эпидемиология и основные принципы терапии тревожных расстройств // Синапс. — 1991. — №1. — С. 15-30.
11. Humphreys S., Hallstrom C. Benzodiazepine discontinuation phenomena // Hypnotics and Anxiolytics. — 1995. — P. 485-503.
12. Шульгина Г.И. Участие ГАМК-ергической нейромедиаторной системы в выработке и реализации внутреннего торможения// Матер. 7-й Междисциплинарной конф. по биологической психиатрии «Стресс и поведение». — Москва, 26-28 февраля 2003. — С. 137-138.
13. Мехилане Л. С., Ряго Л. Г., Алликметс Л. Х. Изучение эффективности фенибута при лечении психических расстройств у детей. — К.: ООО Олфа, 2002. — Вып. 6. — 11 с. (Серия: «В помощь практическому врачу»).
14. Мехилане Л. С., Ряго Л. Г., Алликметс Л. Х. Эффективность фенибута при лечении больных неврозами и неврозоподобными состояниями. — К.: ООО Олфа, 2002. — Вып. 5. — 32 с. (Серия: «В помощь практическому врачу»).

*О. Г. Сироп'ятов, Н. О. Дзеружинська,
С. С. Яновський*

**МІСЦЕ НООФЕНУ У ЛІКУВАННІ ТРИВОЖНИХ
РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ ЗАГАЛЬНОЇ
МЕДИЧНОЇ ПРАКТИКИ
(АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД)**

*Східно-європейська академія психотерапії
Дослідницький центр консультативної психіатрії та
психотерапії, м. Київ*

У статті розглядається клінічна і патогенетична різноманітність проявів тривожних розладів, демонструється недостатність статистичної класифікації МКХ-10. Наводяться різні нейрохімічні моделі та виділяється ключове та модифікуюче значення ГАМК-ергічної системи. Оцінюється можливість використання при тривожних розладах бензодіазепинових транквілізаторів та Ноофену. Робиться висновок про перспективність більш широкого використання Ноофену для лікування тривожних розладів в умовах загальної медичної практики.

*O. G. Siropyatov, N. A. Dzeruzhinska,
S. S. Yanovsky*

**PLACE OF NOOFEN IN TREATMENT
OF THE ANXIETY DISORDERS
AT THE PATIENTS IN PRIMARY
MEDICAL PRACTICE
(ANALYTICAL REVIEW)**

*East European Academy of Psychotherapy
Research center of Consultative Psychiatry and Psychotherapy,
Kyiv*

In the article the clinical and pathogenetic variety of displays of anxiety disorders is surveyed, the failure of statistical classification ISD-10 is demonstrated. Are resulted various neurochemical model and the key modifying value of GAMA-ergic system precipitates out. The opportunity of application is estimated at anxiety disorders of benzodiazepines tranquilizers and Noofen, Is judged about perspective of wide use Noofen for treatment of anxiety disorders in requirements of primary medical practice.

И. Н. Карабань¹, Е. П. Луханина², Н. А. Мельник¹, Н.М. Березецкая³

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ НООФЕНОМ НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ, КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

¹ Институт геронтологии АМН Украины,² Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины,³ Институт физики НАН Украины (г. Киев)

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание ЦНС, ведущими клиническими симптомами которого являются нарушения двигательной активности (акинезия, ригидность, тремор), к которым впоследствии присоединяются постуральные, когнитивные, психоэмоциональные и вегетативные расстройства.

Распространенность БП по данным мировой статистики составляет 60–187 случаев, а в Украине — 133 на 100 тыс. населения [1,2].

Согласно современным данным БП считают болезнью нейромедиаторного обмена [3, 4]. Специфической биохимической особенностью заболевания является недостаточность продукции дофамина (ДА) в базальных ганглиях и развитие дофадефицитарного дисбаланса в nigrostriatной системе головного мозга.

К облигатным симптомам паркинсонизма относят и депрессивные расстройства, которые выявляются у 40–90 %, а изменения настроения — приблизительно у 40–50% больных. Депрессия обычно возникает в самом начале болезни, предшествуя появлению двигательных нарушений [5] и проявляется в дисфории и грусти, гипертрофированном чувстве собственной вины перед близкими людьми [6].

Когнитивные нарушения считаются вторым по частоте коморбидным состоянием при БП. По данным некоторых авторов [7], риск развития деменции у пациентов с БП в 6 раз выше, чем в соответствующей возрастной группе людей, не страдающих этим заболеванием. При этом вероятность развития деменции с возрастом резко увеличивается.

Уже на ранних стадиях заболевания у большинства пациентов находят нарушения памяти, снижение скорости планирования действий, а на поздних — возрастает частота дементных нарушений — от 40 % до 80 % [8]. Недостаточность когнитивных функций оказывает существенное влияние на выраженность двигательных нарушений, степень инвалидизации больных, их социальную адаптацию, поэтому применение ноотропных препаратов, улуч-

шающих интеллектуально-мнестические способности, оказывает потенцирующее влияние на эффективность базисной патогенетической терапии.

В ряду ноотропных препаратов достойное место занимают препараты γ -аминомасляной кислоты, и в частности НООФЕН. Спектр клинической эффективности ноофена достаточно широк, поскольку этот препарат сочетает ноотропное и транквилизирующее действие. Ноофен улучшает память, интеллектуальную активность, повышает устойчивость мозга к вредным воздействиям, обладает противосудорожными, седативными свойствами, а также оказывает стабилизирующее действие на вегетативные функции. У лиц пожилого и старческого возраста, особенно на фоне дисциркуляторной энцефалопатии и других проявлений сосудистой патологии, ноофен эффективно влияет на частоту и выраженность симптомов ажитации, страха, тревоги, психомоторного возбуждения; у больных появляется более адекватное отношение к себе и окружающим, повышается уровень интереса к жизни, улучшается сон [10].

Основное ноотропное действие препарата основано на антигипоксическом действии, повышении энергетических ресурсов, активации метаболических процессов, улучшении функциональных особенностей нейронов [9–11], Ноофен нормализует соотношение аэробных и анаэробных процессов, способствует повышению уровня глюкозы в крови и тканях мозга, увеличивает содержание макроэргических фосфатов в структурах ЦНС [12–13].

Благодаря взаимодействию между ГАМК- и дофаминергической нейромедиаторными системами, особенно в стриатуме, ноофен стимулирует дофаминергические процессы и, что особенно важно с практической точки зрения, усиливает действие противопаркинсонических препаратов [14].

Следует полагать, что Ноофен является патогенетически значимым при дофаминергической недостаточности, свойственной паркинсонизму.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность курсового применения ноофена, производства Olain Farm (Латвия) у больных БП на

фоне базисной терапии заболевания для улучшения двигательной активности, когнитивных функций и психоэмоционального состояния пациентов.

Было обследовано до и после курсового применения ноофена 25 больных БП (12 мужчин и 13 женщин) в возрасте 51–75 лет, средний возраст $61,5 \pm 1,3$ лет со стадией заболевания 1,5–3,0 (по Hoehn a. Yahr). Средняя продолжительность болезни составляла $4,87 \pm 2,72$ лет (табл. 1).

Базисная терапия у больных БП оставалась неизменной в течение 1 месяца до начала курсового приема ноофена и на протяжении всего курса приема препарата.

Курсовое лечение ноофеном было проведено в условиях стационара Центра паркинсонизма Института геронтологии в режиме дозирования — 1 таблетка (250 мг) препарата 3 раза в день (750 мг/сутки), в течение 21 дня.

Для объективного исследования двигательной активности мы использовали: унифицированную международную рейтинговую шкалу оценки двигательной активности (Unified Parkinson's Disease Rating Scale — UPDRS), компьютеризированную электромиографию (ЭМГ), время (латентный период) сенсомоторной реакции и моторный темп.

ЭМГ покоя использовалась для оценки способности к расслаблению мышечного напряжения. Регистрировали поверхностную ЭМГ сгибателей и разгибателей предплечья правой и левой рук — двуглавой (*biceps brachii*) и трехглавой (*triceps brachii*) мышц плеча. Для отведения ЭМГ использовали биполярные накожные электроды с постоянным межэлектродным расстоянием 1,5 см. Биоэлектрические сигналы подавали по 4 каналам на усилители электромиографа «Медикор» MG 440 с полосой пропускания 2 Гц — 10 кГц. Анализ ЭМГ проводили с помощью специализированной компьютерной программы.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Количество пациентов	25
мужчин	12
женщин	13
Средний возраст пациентов, лет	$61,5 \pm 1,3$
минимальный	49
максимальный	75
Продолжительность болезни, лет	4,87
минимальная	0,3
максимальная	15
Стадия по Hoehn a. Yahr	1,5–3,0
стадия 1,5	1
стадия 2,0	13
стадия 2,5	7
стадия 3,0	4
Количество больных на леводопном	14
Количество больных, принимающих леводопу	11
Средняя доза леводопы, мг	306,86

Моторный темп определялся также посредством компьютерной программы как время между последовательными нажатиями одним и тем же пальцем двух клавиш, разнесенных на клавиатуре на расстояние 20 см. Больному давалась инструкция нажимать клавиши в максимально быстром темпе. Продолжительность каждого теста составляла 20 секунд. Тестирование проводилось для каждой руки отдельно, затем данные усреднялись.

Время простой сенсомоторной реакции определялось как интервал между моментом предъявления зрительного сигнала на мониторе компьютера и моментом нажатия пациентом клавиши в ответ на сигнал. В качестве сигнала использовались геометрические фигуры (круг, квадрат, овал) красного и белого цвета, 20 сигналов предъявлялись с интервалом 2–4 с. Тестирование проводилось для каждой руки отдельно, данные усреднялись.

Мнестические функции оценивали при помощи шкалы Mini Mental State Examination (MMSE). Суммарная оценка этой шкалы в норме соответствует 30 баллам. Снижение общего оценочного бала ниже 25 свидетельствует о начальных признаках деменции. Для определения объема кратковременной и отсроченной памяти использовали тест запоминания

10 слов, методика которого предложена А. Р. Лурия [15]. Больному устно предъявляли 10 слов, не связанных между собой, и давали инструкцию запомнить их в любой последовательности. Список предъявляли 6 раз. После каждого предъявления проверяли воспроизведение слов. Исследовали 2 вида воспроизведения: непосредственное (сразу после предъявления) и отсроченное (через 30 минут после предъявления, причём в это время больной выполнял другие задания). Результатом являлось количество воспроизводимых слов. Для обследования до и после приема ноофена существовали разные списки, слова в которых не повторялись.

К изменениям, характерным для БП, относят также депрессию и тревожность. Поэтому психоэмоциональное состояние исследовали при помощи шкалы депрессии Бека и шкалы тревожности Спилбергера.

Шкала депрессии Бека заполняется больным самостоятельно. Максимальный балл по шкале соответствует 63, минимальный — нулю, в соответствии с улучшением состояния балл снижается.

Шкала тревожности Спилбергера давала возможность различать два типа тревоги — тревожность как черту личности (конституциональная, личностная тревожность, ЛТ) и тревогу как переходящее клиническое состояние (ситуационная тревожность, СТ).

Двигательная активность. В результате лечения ноофеном на фоне базисной патогенетической терапии выявлено некоторое улучшение общей неврологической симптоматики (табл. 2). У одних больных положительный эффект препарата больше проявлялся в виде улучшения мышления, поведения, настроения или повышения активности в повседневной жизни, у других — в виде уменьшения проявлений акинетико-ригидного синдрома, что

соответствовало уменьшению баллов по I, II или III частям UPDRS. В результате усредненный суммарный балл шкалы по всей группе больных снизился с $51,58 \pm 2,70$ до $48,54 \pm 2,83$ балла ($p < 0,001$). С высокой степенью достоверности уменьшились интеллектуальные нарушения, депрессия, расстройства поведения, мышления (I часть UPDRS) — с $2,44 \pm 0,44$ балла до $1,34 \pm 0,30$ балла ($p < 0,001$). У 65% обследуемых больных наблюдалось также улучшение походки, осанки, моторного темпа, уменьшение тремора или скованности, что вызвало снижение моторного балла (III часть шкалы) с $37,00 \pm 1,99$ до $35,86 \pm 1,99$ ($p < 0,01$).

Таблица 2

Изменение баллов по шкале UPDRS у больных болезнью Паркинсона в результате курсового применения Ноофена

	До лечения Ноофеном	После лечения Ноофеном
Суммарный балл шкалы UPDRS	$51,58 \pm 2,70$	$48,54 \pm 2,83^{**}$
I часть UPDRS (мнестические функции)	$2,44 \pm 0,44$	$1,34 \pm 0,30^{**}$
II часть UPDRS (дневная активность)	$12,34 \pm 0,75$	$11,70 \pm 0,77$
III часть UPDRS (двигательная активность)	$37,00 \pm 1,99$	$35,86 \pm 1,99^*$

* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$

Курсовое применение ноофена оказало благоприятное влияние на способность мышц к расслаблению у 72 % обследованных больных. Это выразилось в уменьшении амплитуды ЭМГ покоя, особенно заметное на более пораженной стороне. Средняя амплитуда ЭМГ покоя в данной группе больных на стороне большего поражения достоверно снизилась с $15,5 \pm 3,0$ до $9,3 \pm 1,7$ мкВ ($p < 0,05$), а максимальная амплитуда — с $79,4 \pm 20,6$ до $39,5 \pm 10,9$ мкВ для *m. biceps brachii*. Для *m. triceps brachii* значение средней и максимальной амплитуд также уменьшились, хотя и статистически недостоверно: соответственно с $10,5 \pm 2,1$ до $8,4 \pm 1,2$ мкВ и с $42,4 \pm 12,7$ до $31,1 \pm 7,7$ мкВ (табл. 3).

Таблица 3

Влияние курсового лечения Ноофеном на показатели биоэлектрической активности мышц по данным ЭМГ покоя

ЭМГ-показатели, мкВ	До лечения ноофеном	после лечения ноофеном
Ср. ампл. <i>m. biceps brachii</i>	$15,5 \pm 3,0$	$9,3 \pm 1,7$
Ср. ампл. <i>m. triceps brachii</i>	$10,5 \pm 2,1$	$8,4 \pm 1,2$
Макс. ампл. <i>m. biceps brachii</i>	$79,4 \pm 20,6$	$39,5 \pm 10,9$
Макс. ампл. <i>m. triceps brachii</i>	$42,4 \pm 12,7$	$31,1 \pm 7,7$

Прием Ноофена оказывал также положительное терапевтическое воздействие на характерную для больных «залповую» мышечную активность, имеющую частоту тремора 4-6 Гц. До курса ноофена она регистрировалась в 52 % всех записей. После лечения ноофеном количество случаев регистрации залповых мышечных разрядов уменьшилось до 38 % ($p < 0,05$).

Время сенсомоторной реакции, усредненное для обеих рук, в результате курсового лечения ноофеном сократилось с $394,5 \pm 26,2$ до $316,8 \pm 7,1$ мс ($p < 0,01$). Моторный темп после курсового лечения ноофеном существенно повысился, а именно: время между двумя последовательными нажатиями клавиш, усредненное для обеих рук, уменьшилось с $589,9 \pm 25,9$ до $522,4 \pm 21,6$ мс ($p < 0,001$; табл. 4).

Таблица 4

Влияние курсового лечения ноофеном на показатели сенсомоторной реакции и моторного темпа у больных БП

Показатели, мс	До лечения ноофеном	После лечения ноофеном
Моторный темп	$589,9 \pm 25,9$	$522,4 \pm 21,6^{**}$
Время сенсомоторной реакции	$394,5 \pm 26,2$	$316,8 \pm 7,1^*$

* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$

Состояние мнестических функций. Результаты настоящего исследования показали, что ноофен обладает выраженным ноотропным эффектом. Это подтверждается высокодостоверным улучшением показателей по шкале ММБЕ и тестом запоминания 10 слов Лурия (табл. 5). Суммарный балл по шкале ММБЕ после лечения повысился с $26,92 \pm 0,48$ до $29,44 \pm 0,18$ балла ($p < 0,001$). Рост суммарного балла после приема ноофена по шкале ММБЕ был обусловлен повышением показателей в частях шкалы, определяющих память и внимание.

Таблица 5

Динамика когнитивных функций у больных болезнью Паркинсона в результате курсового применения ноофена

Показатели	До лечения ноофеном	После лечения ноофеном
Суммарный балл шкалы MMSE	$26,92 \pm 0,48$	$29,44 \pm 0,18^*$
Память по шкале MMSE	$1,68 \pm 0,18$	$2,56 \pm 0,12^*$
Внимание по шкале MMSE	$4,16 \pm 0,20$	$4,96 \pm 0,04^*$
Суммарный балл теста Лурия	$35,92 \pm 1,30$	$41,64 \pm 0,97^*$
Первый ответ по тесту Лурия	$5,12 \pm 0,36$	$6,92 \pm 0,33^*$
Отсроченный ответ по тесту Лурия	$5,56 \pm 0,49$	$7,28 \pm 0,37^*$

* — $p < 0,001$

Еще более выраженный эффект после приема ноофена был установлен при проведении теста Лурия на запоминание 10 слов. Суммарный балл этого теста увеличился с $35,92 \pm 1,30$ до $41,64 \pm 0,97$ ($p < 0,001$). Улучшилась как кратковременная так и долговременная память.

Оценка психоэмоционального статуса (депрессия, тревожность). После курса приема ноофена у больных отмечалось заметное улучшение психоэмоционального состояния (табл. 6). Уменьшилась степень депрессии — средние баллы по шкале Бека до и после лечения составили $17,65 \pm 1,88$ и $14,76 \pm 1,92$ ($p < 0,05$). Также уменьшилась тревожность, как ЛТ, так и СТ. С достоверностью $p < 0,01$ изменилась СТ — с $52,96 \pm 1,59$ балла до $47,54 \pm 2,06$ балла после приема Ноофена. ЛТ, которая считается более валидной частью шкалы, уменьшилась с $54,83 \pm 1,70$ балла до $49,33 \pm 2,11$ балла при ещё более высокой степени достоверности ($p < 0,001$).

Таблица 6

Улучшение психоэмоционального статуса больных болезнью Паркинсона в результате курсового применения ноофена

Показатели	До лечения ноофеном	После лечения ноофеном
Балл по шкале Бека	$17,65 \pm 1,88$	$14,76 \pm 1,92^*$
Балл по шкале Спилбергера, СТ	$52,96 \pm 1,59$	$47,54 \pm 2,06^{**}$
Балл по шкале Спилбергера, ЛТ	$54,83 \pm 1,70$	$49,33 \pm 2,11^{***}$

*— $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$;

На фоне приема Ноофена мы также отмечали уменьшение болевого синдрома (не связанного с БП), нормализацию сна, настроения, уменьшение головкружения, метеозависимости, повышался уровень интереса к жизни, работоспособность, появлялось более адекватное отношение к себе и к своему заболеванию.

Итогом проведенных исследований эффективности курсового лечения ноофеном у больных БП явился анализ динамики отдельных клинико-физиологических показателей относительно исходного уровня (см. рис.).

Улучшение двигательной активности подтверждалось снижением баллов по шкале UPDRS, уменьшением времени сенсомоторных реакций, повышением моторного темпа, улучшением показателей ЭМГ.

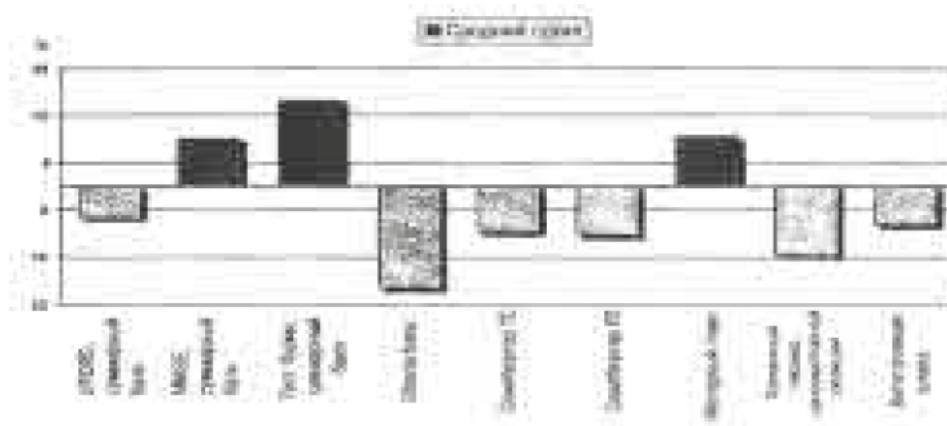
Выявлено выраженное ноотропное действие препарата, что подтверждалось высокодостоверным улучшением показателей по шкалам MMSE и тесту Лурия.

Ноофен оказывал благоприятное влияние на психоэмоциональный статус больных в виде снижения депрессии, уменьшения личностной и ситуационной тревожности.

Аналогичные данные были получены другими авторами при использовании Ноофена при других заболеваниях [10, 16-19].

Способность Ноофена улучшать двигательную активность, когнитивные и психоэмоциональные функции при БП, основана не только на тесной связи ГАМК-ергической системы мозга с другими нейромедиаторными системами (например, дофаминергической), а и наличием в молекуле ноофена бета-фенилэтиламина — вещества, которое является физиологическим модулятором дофаминергической нейромедиации. Бета-фенилэтиламин стимулирует высвобождение и тормозит обратный захват дофамина, тем самым усиливая дофаминергические влияния [15, 20]. Это представляется особенно важным, поскольку значительное снижение концентрации дофамина в ЦНС при старении и нарушение дофаминергической медиации являются одним из основных факторов старения мозга в целом и развития таких форм возрастзависимой патологии как БП, депрессия, когнитивные нарушения [21-23].

Полученные данные позволяют рекомендовать курсовой прием ноофена в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона в качестве эффективного ноотропного средства, существенно улучшающего мозговые функции и, как следствие, замедляющего процесс прогресса заболевания.



Изменения клинических показателей после приема Ноофена относительно исходного уровня (%)

1. Marttila R.J. Diagnosis and epidemiology of Parkinson's disease// Acta Neurologica Scandin.— 1983.— Vol. 68.— P. 9-17.
2. Московко С. П. Епідеміологія паркінсонізму в українській популяції (Подольський регіон) // Матер. II Українського симпозиума з міжнарод. участієм Екстрапірамідні захворювання і вік. — К., 2004. — С. 56-58.
3. Mizuno Y. Concept and diagnostic criteria of Parkinson's disease and parkinsonism // Nippon Rinsho. — 1997. — Vol. 55(1). — P. 16-20.
4. Olanow C. W., Tatton W. G. Etiology at pathogenesis of Parkinson's disease// Ann. Rev. Neurosci.— 1999.— Vol. 22. — P. 123-144.
5. Хаас А. Новые аспекты терапии болезни Паркинсона // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 2001. — № 5. — С. 54-55.
6. Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В. и др. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). — М.: Медицина, 2002. — 336 с.
7. Aarsland D., Andersen K., Larsen J. P. et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based prospective study // Neurology. — 2001. — 56. — 6. — P. 730-736.
8. Emer M. Dementia associated with Parkinson's disease// Lancet Neurol. — 2003. — Vol. 2. — P. 229-237.
9. Бурчинский С. Г. Препарат ноофен (Фенибут): властивості, перспективи застосування та місце серед ноотропних засобів // Ліки. — 2002. — № 1-2. — С. 1-4.
10. Хаунина Р. А., Лапин И. П. Применение фенибута в психиатрии и неврологии и его место среди других психотропных средств// Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1989. — Т. 89. — № 4 — С. 142-151.
11. Ковалев Г. В. Ноотропные средства. — Волгоград: Ниж.-Волжск. кн. изд-во. — 1990. — 368 с.
12. Мехилане Л. С., Ряго Л. К., Алликметс Л. Х. Фармакологія і клініка фенибута. — Тарту: Изд-во ТГУ, 1990. — 148 с.
13. Громов Л. Фармакологічний профіль дії ГАМК-ергічних препаратів в ряду психотропних засобів // Вісник фармакології та фармації. — 2001. — № 11.
14. Гольдблат Ю. В., Лапин И. П. Усиление фенибутом лечебного действия антипаркинсонических средств // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1986. — № 8. — С. 1146-1148.
15. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1973. — 373 с.
16. Поворознюк В. В., Орлик Т. В. та співавт. Лікування вертебрального болювого синдрому при остеохондрозі шийно-грудного відділу хребта в жінок із клімактеричними розладами // Проблеми остеології. — 2003. — Т. 6, № 4. — С. 4-10.
17. Лукач О. И., Кузнецов В. В. Влияние ноофена на психоэмоциональную деятельность и церебральную гемодинамику у больных, перенесших ишемический инсульт // Український вісник психоневрології. — 2003. — Т. 11, вил. 2(35). — С. 24-26.
18. Горохов Е. А., Мокроусова Т. Н., соавт. Лечение фенибутом при сосудистом поражении вестибулярного анализатора // Современная медицина.— 1988.— №8.
19. Дубенко А. Е. Использование ноофена в качестве ноотропного препарата у больных эпилепсией // Український вісник психоневрології. — 2003. — Т. 11, вил. 2(35). — С. 13-15.
20. Шток В. Н., Федорова В. Н. // Consilium Medicum. — 2002. — № 5. — С. 14-23.
21. Фролькис В. В. Старение мозга. — Л.: Наука, 1991. — 277 с.
22. Крупина Н. А., Крыжановский Г. Н. Недостаточность дофаминергической nigростриатной системы как дизрегуляторный механизм дофаминзависимого депрессивного синдрома // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 2003, № 4. — С. 42-47.
23. Литвиненко И. В., Одинак М. М. Патогенетические основы формирования когнитивных и психотических нарушений при болезни Паркинсона // Там же. — 2004, № 4. — С. 72-76.

І. М. Карабань¹, О. П. Луханіна², Н. О. Мельник¹, Н. М. Березецька³
**ВПЛИВ КУРСОВОГО ЛІКУВАННЯ НООФЕНОМ НА РУХОВУ АКТИВНІСТЬ, КОГНІТИВНІ
 ФУНКЦІЇ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН У ХВОРИХ НА ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА**

¹ Інститут геронтології АМН України,

² Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України,

³ Інститут фізики НАН України (м. Київ)

Хвороба Паркінсона (ХП) проявляється не тільки прогресуючим руховим дефіцитом, але й комплексом когнітивних та психоемоційних розладів. З метою вивчення ефективності Ноофена в комплексній патогенетичній терапії ХП обстежено 25 пацієнтів віком 49-75 років, зі стадією хвороби 1,5-30 по Hoehn а. Yahr Препарат призначався в дозі 250 мг 3 рази на добу протягом трьох тижнів. Визначали динаміку рухової активності, вираженість когнітивних та психоемоційних порушень. Ноофен достовірно покращував клінічну симптоматику, показники електроміограми, час рухової реакції, пам'ять, зменшував депресію та тривожність.

С. Н. Малахова, Н. Я. Доценко, С. С. Боев, И. А. Шехунова

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ МАО В КОРРЕКЦИИ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ И ВЕГЕТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ И ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО ПОВОДУ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Запорожская медицинская академия последипломного образования (г. Запорожье)

На сегодняшний день доказано, что между психосоматическими расстройствами и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности ишемической болезнью сердца (ИБС), существует определенная взаимосвязь [1—3]. Известно, что депрессия и тревожность снижают комплаенс в отношении терапии у больных ИБС, качество жизни и социальную адаптацию, тем самым отягощая течение и прогноз заболевания [4, 5]. Такие больные реже возвращаются к трудовой деятельности после перенесенного инфаркта миокарда или операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) [3—5]. Таким образом, многие авторы считают, что своевременная диагностика и коррекция психосоматических расстройств должны быть обязательным компонентом лечения у больных ИБС. Для назначения врачами общей практики рекомендуются антидепрессанты, обладающие минимальной кардиотоксичностью и полностью сочетающиеся с антиангинальными препаратами.

Широко применяемые на фоне соматической патологии трициклические антидепрессанты даже в терапевтических дозах вызывают тахикардию, ортостатическую гипотонию, удлинение интервалов P—Q, Q—T, комплекса QRS и пр., что ограничивает их применение в кардиологической практике [6]. Антидепрессантами первой очереди для назначения врачами общей практики считаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Они имеют благоприятный кардиологический профиль, однако могут вступать во взаимодействие с кардиотропными средствами, вызывать серотониновый синдром и агитации, нередко вызывают сексуальную дисфункцию [6].

Для применения в общей практике заслуживает внимания группа ингибиторов моноаминоксидазы. Современным представителем данной группы является ингибитор моноаминоксидазы типа А (ИМАО-А) — пирлиндол [7]. Его особенностью является избирательное ингибирование фермента моноаминоксидазы типа А, носящее кратковременный и полностью обратимый характер. Пирлиндол в различной степени ингибирует дезаминирование

различных моноаминов активно блокирует дезаминирование серотонина, в меньшей степени норадреналина и практически не влияет на дезаминирование тирамина. Поэтому, в отличие от необратимых ИМАО у пирлиндол отсутствуют предпосылки для развития «сырного» синдрома. Он практически не оказывает кардиотоксического действия. Преимущество данного средства — сбалансированность клинических эффектов: тимоаналептического, анксиолитического и психоэнергизирующего. Кроме того, пирлиндол обладает ноотропным, нейропротекторным и вегетостабилизирующим действием. Он не оказывает антихолинергического действия, что дает возможность применения у больных глаукомой и аденомой предстательной железы. Признано, что пирлиндол может применяться у пациентов различного возраста, независимо от сопутствующей патологии [8,9].

Целью исследования явилось изучение эффективности коррекции симптомов депрессии, тревоги и вегетативной дисфункции пирлиндолом у больных ИБС, стенокардией напряжения и перенесших аортокоронарное шунтирование.

Выборку составили 90 больных (67 мужчин и 23 женщины) в возрасте 41—72 лет (средний возраст $58,1 \pm 3,52$) с верифицированным диагнозом ИБС, имеющие признаки депрессии, тревожности и вегетативную дисфункцию различной степени выраженности. Стенокардия напряжения II ФК диагностирована у 38 больных; III ФК — у 43 и IV ФК — у 9 пациентов. Инфаркт миокарда в анамнезе — 81,1 % случаев, артериальная гипертензия — 76,7 %.

Больные были разделены на 3 группы: 1 группа — пациенты с ИБС, стенокардией напряжения II—IV ФК, постинфарктным кардиосклерозом; 2 группа — перенесшие аортокоронарное шунтирование; 3 группа — контрольная — по всем параметрам соответствующая больным 1 группы. Все больные получали терапию ИБС, предусмотренную Национальными стандартами. Кроме этого, пациенты 1 и 2 группы получали пирлиндол («Нормазидол» компании «Olain Farm», Латвия) в суточной дозе 100—150 мг в два приема. Пациентам 3 группы не проводилась коррекция психостатуса.

Оценка психостатуса проводилась посредством опросников: визуальной аналоговой шкалы VAS (Visual Analogy Scale) — самооценка состояния пациента, депрессии DEPS, тревоги Шихана [6,10]. Шкала VAS представляет собой линию длиной 100 мм, на которой пациентом отмечается представление о состоянии здоровья: 0 соответствует наихудшему состоянию, 100 — наилучшему. Депрессию и тревогу диагностировали при суммарном балле по шкале DEPS — 9 и более, по шкале Шихана — 20 баллов и более. Вегетативная дисфункция определялась по опроснику Вейна [11] и считалась установленной при сумме баллов, превышающей 15. Качество жизни оценивалось по шкале SF-36 [12]. Контролировалась динамика соматических жалоб, кардиологический статус. Период наблюдения за больными составил 2 месяца с промежуточным контролем через 1 месяц.

За период наблюдения не зарегистрировано клинически значимых колебаний цифр АД, ЧСС и изменений на ЭКГ. У всех больных зарегистрировано уменьшение частоты рецидивов ангинозных болей, уменьшение количества употребляемых таблеток нитроглицерина в сутки, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Однако у пациентов контрольной группы при улучшении соматического состояния сохраняются признаки депрессии, тревоги, вегетативной дисфункции, нарушение ночного сна, тогда как пациенты 1 и 2 групп отмечают повышение настроения, снижение раздражительности и чувства зависимости от других людей, возобновление интереса к трудовой и бытовой деятельности.

Полученные результаты представлены в таблице. Исходные показатели психостатуса у обследован-

ных больных существенно не различались ($p > 0,1$).

Наиболее высокая самооценка своего состояния по шкале VAS до лечения отмечена у больных, перенесших АКШ — $55 \pm 1,67$ баллов с достоверным увеличением до $66 \pm 1,63$ в процессе лечения ($p < 0,05$). Несколько ниже самооценка состояния у больных 1 группы — $51,25 \pm 3,04$, увеличивающаяся до $59 \pm 2,33$ в процессе лечения ($p < 0,05$). У больных контрольной группы эта цифра составила $52,1 \pm 1,33$ без динамики на всех этапах контроля.

Симптомы умеренно выраженной депрессии по шкале ОЕРЭ выявлены во всех группах пациентов. Однако, как при промежуточном контроле через 1 месяц, так и через 2 месяца лечения в 1 и 2 группах они существенно снижаются ($p < 0,05$). Следует отметить, что снижение данных показателей вплоть до отсутствия депрессии в этих группах регистрируется уже через 1 месяц приема нормазидола. У пациентов контрольной группы симптомы депрессии сохраняются, недостоверно снижаясь ко 2 месяцу ($p > 0,1$).

Во всех группах диагностирован уровень тревоги по шкале Шихана существенно выше контрольных величин (более чем в 1,5 раза). Причем наиболее высокий уровень тревоги обнаружен у больных, перенесших АКШ.

Начало действия нормазидола в отношении симптомов тревоги нами отмечено уже через 1 месяц приема ($p < 0,05$), они достоверно снижались до пограничных значений как в 1 так и во 2 группе. Через 2 месяца приема нормазидола тревога не диагностировалась у пациентов обеих групп. В контрольной группе сохранялся высокий уровень тревоги с тенденцией к снижению.

Следует отметить, что эффект нормазидола зависит от исходного уровня показателей тревоги: у

Динамика показателей депрессии, тревоги и вегетативной дисфункции под влиянием лечения

Шкала	1 группа (n = 30)			2 группа (n = 30)			3 группа (n = 30)		
	Исходная величина	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Исходная величина	Через 1 мес.	Через 2 мес.	Исходная величина	Через 1 мес.	Через 2 мес.
Шкала VAS									
Шкала DEPS	51,25±3,04	56,0±1,63	59,0±2,33*	55,0±1,67	59,0±2,33	66,0±1,63*	52,1±1,33	52,1±1,33	52,1±1,33
Шкала DEPS	9,5±0,31	4,1±0,45*	3,21±0,44**	9,54±0,28	5,9±0,46*	3,81±0,35**	9,7±0,30	9,3±0,30	9,0±0,36
Шкала Шихана	31,2±1,55	23,1±2,68*	16,7±1,93**	31,36±1,40	21,27 ±2,52*	14,82±1,49**	30,7±1,64	27,1±1,58	26,1±1,66
Опросник Вейна	36,3±2,56	25,3±3,12*	12,0±0,65**	35,4±2,37	23,7±2,71*	11,4±0,62**	35,1±2,83	35,1±2,83	35,1±2,83
Шкала SF-36	93,2±2,02	100,6±0,98*	105,4±1,30**	92,0±1,90	100,7±1,02*	106,7±1,23**	93,3±1,84	93,3±1,84	93,3±1,84

пациентов группы, при более низких показателях, снижение уровня тревоги происходит менее выражено, чем во 2 группе, при исходно более высоких показателях.

Симптомы вегетативной дисфункции выявлены у пациентов всех 3 групп. Максимальные цифры регистрировались у больных 1 группы. Через 1 месяц лечения показатели достоверно снижаются в 1 и 2 группах, не достигая нормы. Однако через 2 месяца приема нормазидола признаки вегетативной дисфункции у этих больных не диагностируются. У пациентов контрольной группы сохраняется высокий уровень вегетативной дисфункции на всех этапах наблюдения.

Качество жизни по шкале SF-36 оценивается пациентами 1 и 2 групп тем выше, чем ниже уровень депрессии, тревоги и вегетативной дисфункции. У пациентов контрольной группы, не получающих коррекции психосоматических расстройств, не установлена динамика самооценки качества жизни.

Таким образом, стандартная терапия ИБС улучшает течение основного заболевания, но не влияет на психосоматический статус. У большинства больных ИБС, в том числе и перенесших АКШ, диагностируются признаки депрессии, тревоги и вегетативной дисфункции. У наблюдаемых нами больных был применен подход, регламентированный для врачей Западной Европы и предусматривающий диагностику психосоматических расстройств у пациентов уже при первичном контакте. С целью их коррекции у такой группы больных предпочтение отдается антидепрессанту, обладающему минимальной кардиотоксичностью. Сложилось мнение, что применение ингибиторов МАО у кардиологических больных небезопасно. Однако такое утверждение обоснованно для необратимых ИМАО, способных вступать в клиническое взаимодействие с антиангинальными и другими препаратами. Современный обратимый ИМАО нормазидол — высокобезопас-

ный антидепрессант как для больных стенокардией напряжения, так и для больных, перенесших хирургическое вмешательство по поводу ИБС. Эти данные подтверждаются как результатами международных исследований, так и нашими результатами. Применение нормазидола в терапевтических дозах не оказывает клинически значимого влияния на цифры АД, ЧСС и показатели ЭКГ, кроме того, нормазидол обладает широким спектром действия: влияет на панико-ассоциированные симптомы, обладает ноотропным и нейропротекторным эффектом. Медикаментозная терапия депрессии длится не менее 6 месяцев, так как требует купирования и предотвращения возможных рецидивов. При лечении нормазидолом нами зарегистрирован начальный эффект уже через 1 месяц приема, полный эффект — через 2 месяца.

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы.

1. Нами установлено, что Нормазидол — высокобезопасный препарат для коррекции психосоматической патологии у больных ИБС, стенокардией напряжения и перенесших аортокоронарное шунтирование.
2. Нормазидол не оказывает кардиотоксического влияния и не взаимодействует с кардиотропными препаратами.
3. Нормазидол достоверно снижает признаки депрессии, тревоги и вегетативной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца.
4. При лечении Нормазидолом в суточной дозе 100—150 мг в два приема на протяжении 2 месяцев начальный эффект зарегистрирован уже через 1 месяц, полный эффект — через 2 месяца приема.
5. Следует признать рациональным подход, регламентированный для врачей Западной Европы; предусматривающий раннюю диагностику и коррекцию психосоматических расстройств высоко безопасными препаратами.

1. Краснов В. Н. Психиатрические расстройства в общемедицинской практике // РМЖ. — 2002. — № 25. — С. 1187—1191.
2. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М., 2003. — 55 с.
3. Долженко М. Н. Депрессивные и тревожные расстройства при сердечно-сосудистой патологии: взгляд кардиолога // Практична ангіологія. — 2006. — № 1. — С. 17—24.
4. Погосова Г. В. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и новые возможности ее лечения // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — № 5. — С. 46—52.
5. Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Шальнова С. А. Депрессивные расстройства в общемедицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога // Кардиология. — 2005. — № 8. — С. 6—9.
6. Малин Д. И. Побочное действие психотропных средств. — М., 2000. — 245 с.
7. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Изд-е 15-е. — М., 2005. — С. 94—95.
8. Смулевич А. В., Глушков Р. Г., Андреева Н. И. Пиразидол в клинической практике // Неврология и психиатрия. — 2003. — № 7. — С. 67—69.
9. Спасова С. А. Лечение пиразидолом депрессий у больных пожилого возраста с соматическими заболеваниями // Терапевтический архив. — 2004. — 310. — С. 32—36.
10. Иванов С. В., Сыркин А. Л., Самушия М. А. Расстройства личности в послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования // Неврология и психиатрия. — 2004. — № 12. — С. 10—14.
11. Вейн А. И. Заболевания вегетативной нервной системы. — М.: Медицина. 1991. — С. 48-49.
12. Яновский Г. В. Качество жизни у больных с заболеваниями системы кровообращения // Украинский кардиологический журнал. — 2005. — № 1. — С. 16—20.

Л. Н. Юрьева, Т. В. Малишко, В. М. Рахманов, А. Н. Назаренко

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОРМАЗИДОЛА ПРИ ДЕПРЕССИЯХ ОРГАНИЧЕСКОГО И НЕВРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

*Днепропетровская государственная медицинская академия,
Коммунальное учреждение «Днепропетровская областная
клиническая психиатрическая больница» (г. Днепропетровск)*

Одной из актуальных проблем современной психиатрии является лечение депрессивных расстройств. Как показывают многочисленные эпидемиологические и клинические исследования, в настоящее время отмечается значительный рост депрессивных расстройств в общей популяции.

Так, по прогнозам ВОЗ, к 2010 г. депрессии выйдут на 2-е место в мире среди причин инвалидности, по данным Дубницкой Э. Б. (1997, 2003) [3, 4] частота депрессий за последнее десятилетие выросла в 12 раз (с 0,4 % до 5 %). В целом вероятность развития в течение жизни человека хотя бы одного депрессивного эпизода составляет от 4,4 % до 18 %.

Особенно выражено продолжает расти удельный вес депрессий непсихотического регистра (невротические, соматогенные, соматизированные). При этом 90 % из них носят стертые, атипичные «маскированные» формы и 80 % этих пациентов попадают в поле зрения и лечатся у врачей общесоматического звена [7].

Эффективность лечения депрессии любого генеза зависит от множества факторов, таких как:

- генез и тяжесть депрессивного эпизода;
- реакция личности на болезненный процесс;
- эффективность антидепрессивного препарата;
- непереносимость и рефрактерность к терапии антидепрессантом;
- межлекарственные взаимодействия;
- возраст пациента;
- материальный статус пациента и других.

Общепризнано положение о чрезвычайном разнообразии нозологически-синдромального спектра депрессивных расстройств, что требует большого набора антидепрессантов с различной направленностью действия.

Более 30 лет основным средством лечения депрессии являлись трициклические антидепрессанты (ТАД). Несмотря на появление множества новейших, улучшенных антидепрессантов, ни один из них не оказался эффективнее ТАД. Однако это не означает, что ТАД являются препаратами выбора во всех случаях депрессии или что у них меньше побочных действий, чем у некоторых новых препаратов, например у ингибиторов обратного захвата серотонина.

Ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗС) имеют ряд преимуществ перед ТАД, вклю-

чая особенности как терапевтического, так и побочного действия. И, конечно же, в случае непереносимости ТАД, в случаях атипичной депрессии, либо когда депрессия протекает у больных пожилого возраста, или она сочетается с паническими приступами, целесообразно назначение ИОЗС. Но с учетом их дороговизны, особенно, когда лечение затягивается на длительный период в амбулаторных условиях, не каждый пациент может себе это позволить.

Многие годы врачи старались избегать назначения ингибиторов МАО в связи с тираминовой реакцией — «сырный синдром», требующей жесткого соблюдения диеты, а также в связи с появлением бессонницы, ортостатической гипотензии, увеличением массы тела, нарушением половой функции, появлением запоров, задержки мочи, тошноты, отеков и др. Кроме того, следовало обязательно избегать приема адренергических средств и учитывать возможности взаимодействия со многими лекарственными средствами. К тому же при переходе с одного ингибитора МАО на другой требовался, по меньшей мере, двухнедельный интервал во избежание гипертонического криза.

Если в период широкого внедрения ТАД и ингибиторов МАО необходимым и достаточным требованием к новому препарату было его тимоаналептическое действие, то в настоящее время практическое применение находят препараты, имеющие, наряду с указанным, широкий спектр антидепрессивной активности и высокую эффективность терапии с минимальными побочными эффектами.

Поэтому выбор наиболее безопасного, эффективного и приемлемого по себестоимости антидепрессанта для купирования депрессивного эпизода является сложной задачей.

В последнее время среди врачей возрос интерес именно к обратимым ингибиторам МАО, к которым уносится препарат тетрациклической структуры нормазидол (производства «ОлайнФарм», Латвия).

Особенностью нормазидола является его избирательное ингибирование фермента МАО типа А, носящее кратковременный и полностью обратимый характер. Это ингибитор МАО «нового поколения», с высокой тимоаналептической активностью, сочетающейся с умеренным седативным и стимулирующим эффектами, высокой биодоступностью и

отсутствием потенциально опасных токсических эффектов [5]. В связи с этим препарат отнесли к АД так называемого «сбалансированного» действия.

Исследование носило открытый характер и проводилось в психоневрологическом отделении № 7 КУ «ДОКПБ».

Отбор больных в исследование осуществлялся с учетом общего прогноза эффективности антидепрессивной терапии, согласно которому при купировании аффективных расстройств легкой, средней и тяжелой степени, предпочтительны умеренные методики лечения с применением нормазидола.

Критериями включения было соответствие клинической картины депрессивного эпизода диагностическим критериям F 32.0 – E 32.2 по МКБ-10. При этом выраженность депрессии по формализованной оценке шкалы Монтгомери – Асберг (MADRS) была не менее 16 баллов.

В группу исследования вошло 30 пациентов (24 женщины и 6 мужчин) со средним возрастом 41 ± 2 года, с длительностью расстройств от 2 мес. до 3-х лет, из них:

- 32% – больные со смешанным тревожно-депрессивным расстройством (F 41.2.);
- 44% – больные с соматоформной вегетативной дисфункцией (F 45.3);
- 24% – больные с органическим непсихотическим депрессивным расстройством (P 06.36).

Исключались пациенты с тяжелыми соматическими расстройствами, с высоким риском суицида и лица, злоупотребляющие психоактивными веществами.

Терапия нормазидолом проводилась по гибкой методике, предполагающей назначение схемы лечения терапевтических доз препарата в соответствии с тяжестью проявлений и особенностями динамики наблюдаемого депрессивного расстройства.

Начальная доза нормазидола составляла 50–75 мг в сутки, максимальная – 200–250 мг в сутки.

Доза равномерно распределялась на 2 приема: утром и в обед (в вечерние часы в связи с риском инсомнии нормазидол не назначался). Курс лечения составлял 28 дней активной терапии.

Большая часть обследованных больных наряду с нормазидолом дополнительно получали адекватную терапию. В случаях инсомнии допускалось применение анксиолитиков бензодиазепинового ряда (феназепам, клоназепам, альпразолам). Признаки депрессии регистрировались до назначения препарата, в ходе дальнейшего его применения на 7-й, 14-й, 28-й дни терапии. В эти же сроки проводилась глобальная оценка степени редукции симптоматики по 7-балльной шкале эффективности терапии депрессии.

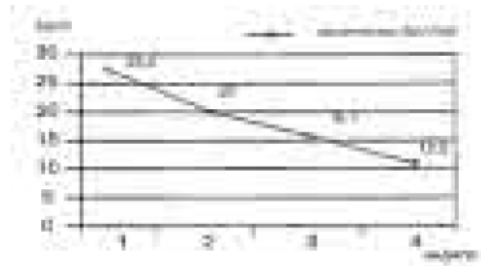
Для оценки эффективности использовались клиническая оценка депрессии и шкала MADRS.

Терапевтический эффект оценивали как положительный при регистрации выраженного или существенного улучшения по шкале MADRS более чем на 90 % в сравнении с исходной.

Статистический анализ осуществляли с помощью методов параметрической статистики.

При первом исследовании средний показатель выраженности депрессии для всех больных составил 28,4 балла, что свидетельствовало об умеренной степени депрессивного состояния, предполагающей обязательную медикаментозную терапию и активное наблюдение.

При заключительном исследовании через 28 дней средний показатель выраженности депрессии для всех 3-х фупп больных составил 12,2 балла, что говорило о доклиническом уровне выявленных ранее симптомов, исключающем специальные терапевтические вмешательства (см, график).



Редукция депрессивных расстройств в процессе терапии нормазидолом (динамика суммарного балла по 10-пунктовой шкале MADRS для депрессии)

По MADRS в 10 % случаев за 4 недели не удалось купировать депрессию до доклинического уровня выявленных симптомов. Симптоматика депрессии оставалась на 18–23 баллах, то есть достигла клинического уровня. Клинически же больные отмечали хорошее самочувствие. Следует отметить, что нозологическая и синдромологическая принадлежность депрессий не оказывала существенного влияния на общую эффективность терапии. Эти больные продолжали получать небольшие дозы нормазидола (по 25 мг в обед и на ночь) в амбулаторных условиях в течение месяца, без побочных явлений, после чего отмечалась полная редукция депрессивной симптоматики по MADRS в пределах доклинического уровня (3–8 баллов).

Полностью завершили лечение нормазидолом 30 пациентов.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, согласуются с приводимыми в литературе данными о хорошей переносимости и безопасности нормазидола. Сопровождающие терапию побочные эффекты выявлялись примерно у четверти больных – 8 из 30 (26,6 %), а именно – сухость во рту (3) тахикардия (4), потливость (4), головокружение (3), тошнота (4), которые расценивались как легкие, появлялись на 150 мг нормазидола и не требовали отмены препарата, а только снижение его дозировки.

В ходе лечения наблюдалась гармоничная редукция проявлений депрессии: тенденция к снижению суммы баллов по шкале MADRS ко 2-й неделе терапии, а к 4-й неделе – в 90 % случаев отмечалось снижение значений соответствующих показателей.

Если рассматривать психофармакологическую активность нормазидола с учетом депрессивного расстройства.

С этой точки зрения могут быть представлены и клинические данные настоящего исследования, свидетельствующие о равной эффективности нормазидола при депрессиях как органического, так и невротического регистров.

При формализованной оценке таких параметров шкалы MADRS, как «депрессия» с одной стороны и «тревога» — с другой в традиционной интерпретации представляющих собой симптомы-мишени, «ответственные» за полярные свойства антидепрессантов — стимулирующее либо седативное, существенных различий не обнаружено.

В процессе терапии нормазидолом наблюдалась редукция всех перечисленных составляющих депрессивного синдрома как органического, так и невротического происхождения.

При этом обратное развитие тревоги даже опережало положительную динамику собственно депрессии.

Полученные в ходе исследования результаты психотропной активности нормазидола показали,

что нормазидол оказывает отчетливое тимоаналептическое действие в сочетании с умеренным стимулирующим и седативным, которые проявляются почти одновременно и не зависят от уровня применяемых доз.

Проведенное исследование позволяет констатировать эффективность и целесообразность использования препарата «нормазидол» в традиционной схеме лечения депрессивных эпизодов как органического так и невротического генеза.

При использовании нормазидола в дозировках 150 мг и более в 26,6 % случаев наблюдались побочные явления в виде сухости во рту, тошноты, головокружения, потливости и тахикардии, которые расценивались как легкие, не требовали смены препарата, а только снижения его дозировки.

Полученные результаты исследования подтвердили целесообразность длительного назначения небольших доз нормазидола в амбулаторных условиях в качестве поддерживающей терапии.

1. Бурчинский С. Г. Пиразидол (нормазидол) и его место в фармакотерапии депрессий // Таврический журнал психиатрии. — Т. 9. № 3. -2005.
2. Вербенко Н. В. Терапия депрессий в общесоматической практике // Там же -2003.-Т. 7, N4 2 — С. 22-27.
3. Дубницкая Э. Б. Значимость правильной диагностики и лечения депрессий в общемедицинской практике// Тер. архив. — Т. 69, № 5, 1997. — С. 84-85.
4. Дубницкая Э. Б., Волель Б. А. Терапия депрессий непсихотического уровня: опыт применения пиразидола — эффективность и безопасность // РМЖ. — Т. 11, 2003— -5 с.
5. Смулевич А. Б., Глушков Р. Г., Андреева Н. И. Пиразидол в клинической практике // Журнал неврологии и психиатрии. — № 7,2003. - С. 67-69. — С. 1 -4.
6. Спасова С. А. Лечение пиразидолом депрессий у больных пожилого возраста с соматическими заболеваниями // Тер. архив. — 2004. — Т. 76, N8 10. — С. 32-36.
7. Сыропятов О. Г., Дзеружинская Н. А., Аладышева Е. И. Применение нормазидола (пирлиндолола) для лечения психических расстройств в общей медицинской практике // Психическое здоровье - № 3, 2006. — С. 33-40.

*Л. М. Юр'єва, Т. В. Малишко, В. М. Рахманов,
А. М. Назаренко*

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ
НОРМАЗИДОЛУ ПРИ ДЕПРЕСІЯХ
ОРГАНІЧНОГО ТА НЕВРОТИЧНОГО ГЕНЕЗУ**

*Дніпропетровська державна медична академія,
Комунальна установа «Дніпропетровська обласна клінічна
психіатрична лікарня» (м. Дніпропетровськ)*

В статті розглянуті сучасні підходи до фармако- терапії депресій органічного та невротичного характеру, обґрунтована необхідність вибору ефективного та безпечного антидепресанте Особливу увагу приділено результатам дослідження ефективності та безпечності зворотного інгібітору MAO-A — нормазидолу. Отримані результати показали, що для нормазидолу характерна виражена тимоаналептична дія в поєднанні з помірною стимулюючою та седативною, які проявляються майже одночасно та не залежать від рівня застосовуваних доз.

*L.M. Yuryeva, T. V. Malysfiko, V. M. Rakhmanov,
A M. Nazarenko*

**COMPARATIVE VALUE OF NORMAZIDOL
EFFECTIVENESS IN THE TREATMENT OF
DEPRESSIONS OF ORGANIC AND NEUROTIC
ORIGINS**

*Dnipropetrovs'k State medical Academy,
Dnipropetrovs'k Regional clinical mental Hospital
(Dnipropetrovs'k)*

The article presents modern approaches to pharmacotherapy of depressions of organic and neurotic types, grounds for necessity to choose effective and safe antidepressant. Special attention is paid to the results of the investigation of effectiveness and safety of reverse MAO-A inhibitor — Normazidol. Received results demonstrate that Normazidol possesses pronounced timoanaleptic effect combined with moderately stimulating and sedative ones that reveal themselves simultaneously and don't depend upon the size of used doses.

О.С. Чабан, О. О. Хаустова

ТЕРАПІЯ НЕПСИХОТИЧНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНОЮ СОМАТИЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

*Український НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України,
м. Київ*

З другої половини минулого сторіччя проблема депресивних розладів стала ключовою не тільки в психіатрії — усе більше уваги стали приділяти депресивним станам і в загальносоматичній практиці.

За даними Міжнародного комітету з профілактики та терапії депресій Всесвітньої психіатричної асоціації [1], поширеність клінічно вираженої депресії серед осіб літнього віку в популяції становить 13,5%, у первинній медичній мережі — близько 27%, у лікарнях та будинках інвалідів — майже 45%. Загальні ознаки депресії характеризуються переживанням смутку, пригніченості настрою, втратою інтересу до якої-небудь діяльності і зниженням енергії. Додаткові симптоми включають втрату впевненості в собі, занижену самооцінку, необґрунтоване почуття провини, думки про небажання жити, відсутність стимулів до життя, зменшення здатності концентрації уваги, порушення сну й апетиту. При цьому можуть бути присутні і соматичні симптоми, що супроводжують пригніченість настрою (втрата маси тіла, схильність до закрепів та ін.) [1, 5, 7].

Варто зазначити, що сучасний патоморфоз депресивних розладів полягає в переважанні в клінічних проявах додаткових та соматичних симптомів над загальними, що частково утруднює їх своєчасну діагностику. Симптоми соматизації характерні для пацієнтів з депресією в усіх культурах, їх називають сутнісними симптомами депресії [5, 8]. Разом з тим депресивні розлади настрою впливають на прояви соматичного захворювання, обмежують можливості терапії внаслідок низької комплаєнтності таких пацієнтів.

Депресія скорочує тривалість життя за наявності ІХС, інфаркту міокарда та інших захворювань. У свою чергу, наявність соматичного захворювання в межах метаболічного синдрому Х (ІХС, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба) певною мірою поєднана з такими розладами психіки, як депресивні, тривожні та ендоморфні, хронобіологічні розлади [8, 10, 11]. Феномен соматизації депресії є головною причиною труднощів виявлення та діагностики цих порушень. Так, майже в половині літніх пацієнтів у загальносоматичній практиці виявляють ознаки маскованої депресії.

Як зазначено в Доповіді ВООЗ, депресія несе із собою величезний тягар для суспільства і для самого пацієнта, істотно погіршуючи якість його життя.

За прогнозами фахівців, депресія претендує на друге місце серед провідних факторів, що визначають кількість загублених років життя у зв'язку з втратою працездатності, і буде поступатися за цією характеристикою лише ІХС [2, 9].

Лікування антидепресантами є основним видом терапевтичного втручання, незалежно від нозологічної приналежності депресії, що містить у собі весь спектр психічних захворювань. Вибір антидепресанту визначається в першу чергу психопатологічною картиною депресивного розладу. Дотепер дуже поширеним є підтверджений клінічним досвідом принцип призначення тих або інших антидепресантів залежно від типу депресії і переважання її основних симптомів. Незважаючи на появу великої кількості різних нових антидепресантів, безумовно безпечних і досить ефективних, не втрачають свого значення давно і добре відомі лікарські препарати для лікування депресії, і, більш того, вони знову викликають активний інтерес дослідників і практичних лікарів [8, 12].

До таких препаратів належить антидепресант пірліндол, розроблений більш 30 років тому фармакологами і психіатрами СРСР. Препарат успішно застосовувався для лікування депресивних розладів [3, 4, 6] майже 20 років — до того моменту, як унаслідок економічної ситуації його виробництво було припинено. Зникнення пірліндолу з фармацевтичного ринку було досить відчутним для лікарів і пацієнтів, оскільки цей антидепресант посідав особливе місце за особливостями своєї клінічної дії, переносимості і можливості призначення за наявності таких видів соматичної патології, як глаукома, аденوما передміхурової залози та ін., що є протипоказанням для призначення багатьох антидепресантів. Повернення пірліндолу на фармринку України відбулося у вигляді Нормазидолу.

Нормазидол (пірліндол) є одним з перших представників селективних зворотних інгібіторів моноамінооксидази (МАО). Активність цього ферменту відновлюється протягом декількох годин, у зв'язку з чим препарат не спричинює тирамінових реакцій. За хімічною будовою він належить до групи чотирьох-циклічних антидепресантів. Нормазидол має оригінальний механізм дії, володіючи здатністю вибірково, короткочасно й зворотньо інгібувати активність МАО типу А та блокувати шляхи мета-

болічного руйнування моноамінів, вибірково дезамінувати серотонін і адреналін, у меншому ступені — тирамін. Він активізує процеси синаптичної передачі нервового збудження в ЦНС, не має холінолітичної дії. Впливаючи в такий спосіб на нейрохімічні механізми виникнення депресії, препарат реалізує свої антидепресивні властивості.

Нормазидол належить до фармакотерапевтичної групи антидепресантів збалансованої дії, тобто тимоаналептичний ефект поєднаний з активуючим впливом на ЦНС у хворих з апатичною, анергичною депресією та з седативною дією в пацієнтів з ажитованим станом. Він володіє ноотропною та антиоксидантною дією, поліпшує когнітивні функції, добре сполучається з антипсихотичними засобами та анксиолітиками і не пригнічує дію цитохрому P 450.

Нормазидол швидко всмоктується, абсорбцію сповільнює прийом їжі. Біодоступність препарату становить 20–30%. Більш 95% препарату зв'язується з білками плазми крові. Основний шлях метаболізму — нирковий. Фармакокінетика Нормазидолу не виявляє лінійної дозозалежності; період напіввиведення коливається від 1,7 до 3 год. Терапевтичний ефект настає через 3–6 тиж.

Токсикологічні дослідження показали відсутність потенційно небезпечних токсичних ефектів Нормазидолу навіть за тривалого введення доз, що перевищують терапевтичні. Не виявлено клінічно значимих мутагенних, канцерогенних і кластогенних (індукція хромосомних аберацій) властивостей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було проведено 4-тижневе відкрите в паралельних групах активно-контрольоване постмаркетингове дослідження ефективності і безпеки препарату Нормазидол у компліментарній терапії в порівнянні зі стандартною терапією літніх пацієнтів з неспсихотичними депресивними розладами на тлі соматичної патології за типом МСХ (у рамках НДР УНДІ ССПН «Комплексна корекція метаболічного синдрому X як складного фактора ризику серцево-судинних захворювань у рамках психосоматичного підходу»).

До основної групи включено 60 пацієнтів, до контрольної групи — 30. За критеріями відбору до груп спостереження входили чоловіки і жінки у віці понад 65 років із соматичною патологією в межах метаболічного синдрому X (ішемічна хвороба серця, ожиріння, цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба), в яких були діагностовані відповідно до критеріїв МКХ-10 наступні неспсихотичні психічні розлади: легкий/помірний депресивний епізод (рубрики F 32.0 і F 32.1); органічний емоційно лабільний (астенічний) розлад (рубрика F 06.6); розлади адаптації із соматичними симптомами (рубрика F43.2); неврастенія (рубрика F 48.0).

З вибірки виключали пацієнтів з високим ризиком суїциду; з гіперчутливістю до пірліндолу в анамнезі; з психотичними розладами; з грубими органічними ураженнями ЦНС (епілептичні на-

пади, деменція, амнестичні розлади); із соматичними захворюваннями в стадії декомпенсації; зі злюкисними пухлинами та клінічно значимими відхиленнями в лабораторних тестах.

Дослідження проведено із застосуванням можливих оптимальних доз препарату. Тривалість лікування становила 1 міс активної компліментарної терапії (надалі хворих переводили на підтримувальну монотерапію вже поза межами даного дослідження). Для лікування основної групи використовували препарат Нормазидол, що містить у таблетці 0,05 г пірліндолу. Початкова добова дози становила 50–100 мг, дози нарощували поступово під контролем клінічної дії і переносимості до 150–250 мг на добу per os (у 2–3 прийоми). У групі порівняння (30 хворих) цей препарат не призначали. В обох групах пацієнти одержували медикаментозне лікування: загальнозміцнювальні, вітамінні препарати, транквілізатори, а також використовували комплекси лікувальної фізкультури, психотерапевтичні методики (індивідуальна та групова психотерапія).

Згідно з дизайном дослідження (табл. 1), для визначення діагнозу неспсихотичних психічних розладів на тлі МСХ був використаний опитувальник MINI; для оцінки когнітивних функцій — тест MMSE; для відстеження динаміки лікування — загальноприйняті в доказовій медицині стандартні оцінні інструменти — шкала Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A), шкала Гамільтона для оцінки депресії (HAM-D), шкала загального клінічного враження (CGI) у двох підшкалах CGI-I та CGI-S; для оцінки безпеки — карта реєстрації небажаних явищ і побічних ефектів. Динаміку розладів реєстрували від дня початку лікування на 7, 14, 21 і 28-й дні терапії.

Підсумкові результати лікування оцінювали за стандартними критеріями ефективності: показники «виражене поліпшення» або «поліпшення» за CGI; 50% зниження показників шкал HAM-A та HAM-D. Результати дослідження аналізували також за наступними показниками: виразність загального терапевтичного ефекту (% респондерів за CGI); терміни появи терапевтичного ефекту; дози препарату, на тлі яких настало поліпшення; загальна частота побічних явищ; побічні явища, що найбільш часто реєструються.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження включено 90 пацієнтів літнього віку — понад 65 років (39 чоловіків, 51 жінка), у клінічній картині яких виявлено легкі та помірні форми невротичних розладів. Групи формували з хворих, госпіталізованих у психоневрологічне відділення ДКЛ №1 ст. Київ (госпіталізованих як первинно, так і в плановому порядку за катанезом). Основна (60 осіб) та контрольна (30 осіб) групи сформовані з урахуванням репрезентативності за статтю та віком. Усі пацієнти дали добровільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Середній вік хворих в основній групі становив (67,6±2,4) року, у контрольній групі – (68,2±2,6) року; середній вік початку психічного захворювання в основній групі – (54,8±3,1) року, у контрольній – (56,8±3,3) року, середня тривалість даного епізоду захворювання в основній групі була (5,5±0,4) міс, у контрольній – (5,8±0,3) міс.

Стан пацієнтів було верифіковано згідно з відповідними критеріями МКХ-10. Як в основній, так і в контрольній групі переважали пацієнти з депресивними епізодами легкого та помірного ступеня (табл. 2).

За синдромальним розподілом найчастіше зустрічалися тривожно-депресивний синдром та астенічні прояви в структурі астенічного та астено-депресивного синдрому (табл. 3).

Таблиця 1

Дизайн дослідження

Методи дослідження	Скринінг	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
MINI	+				
MMSE	+				+
HAM-A	+	+	+	+	+
HAM-D	+	+	+	+	+
CGI-I		+	+	+	+
CGIS	+	+	+	+	+
Побічні явища	+	+	+	+	+

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів основної та контрольної груп за діагностичними рубриками МКХ-10

Діагностичні рубрики МКХ-10	Основна група		Контрольна група	
	n=60	%	n=30	%
Легкий депресивний епізод	16	26,7	8	26,7
Помірний депресивний епізод	9	15,0	4	13,3
Рекурентний депресивний розлад легкого ступеня	13	21,7	7	11,7
розлад помірного ступеня	8	13,3	4	13,3
Розлади адаптації із соматичними симптомами	5	8,33	2	6,7
Органічні непсихотичні розлади	7	11,7	4	13,3
Неврастенія	2	3,33	1	3,33

Таблиця 3

Розподіл пацієнтів за провідним синдромом

Діагностичні рубрики МКХ-10	Основна група		Контрольна група	
	n=60	%	n=30	%
Астенічний	11	18,3	5	16,6
Астено-депресивний	14	23,3	6	20,0
Тривожно-депресивний	25	41,7	13	43,3
Депресивно-фобічний	7	11,7	4	13,3
Депресивно-іпохондричний	3	5	2	6,7

Депресивний настрій у літніх пацієнтів з непсихотичними депресивними розладами і коморбідною соматичною патологією проявлявся втратою раніше притаманних інтересів, зниженням здатності отримувати задоволення, загальною пригніченістю. У хворих також спостерігалися коморбідні (тривожні, іпохондричні, інсомнічні, вегетативні) розлади, що погіршувало їхній стан і соціальну адаптацію. Під час оцінки виразності тривожного радикала в 64,3% хворих виявлено психічну тривогу – заклопотаність, передчуття найгіршого, чекання посилення болю, дратівливість. Разом з цим у хворих зареєстровано і явища соматичної тривоги, що виявлялися почуттям слабкості (45,1%), приливами жару й ознобом (43,3%), болем у м'язах (35,6%), шумом і дзенькотом у вухах (15,2%), серцебиттям (17,5%), болем у грудях, відчуттям перебоїв у серці (16,6%). Крім того, 42,6% пацієнтів мали гастроінтестинальні (кишкові кольки, закреп, почуття переповнення шлунка), а 47,2% – нейровегетативні (запаморочення, головний біль напружності) симптоми. У 83,6% спостерігалася інсомнія (труднощі засинання, відсутність відчуття відпочинку після пробудження). У 34,8% хворих виявлено ознаки інтелектуально-мнестичної загальмованості у вигляді утруднення концентрації уваги та ослаблення пам'яті.

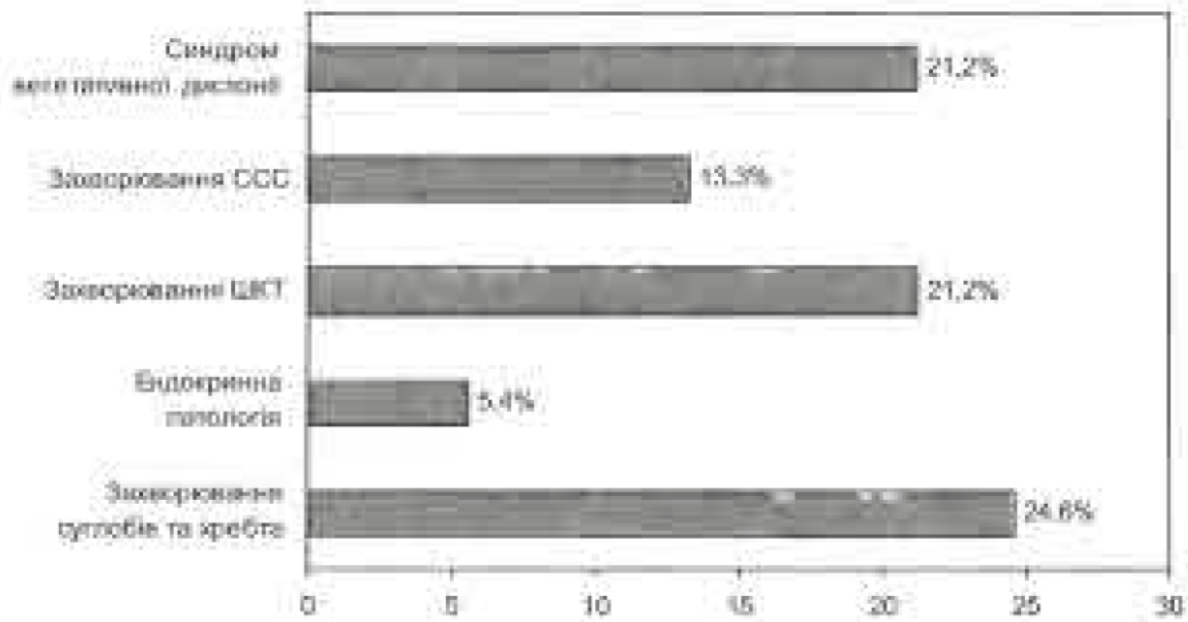
Психічні порушення у 68 хворих поєднувалися з іншими хронічними соматичними захворюваннями без загострення, причому в деяких випадках було декілька захворювань (мал. 1).

Лікування цілком завершило 87 пацієнтів, у тому числі 58 пацієнтів основної групи та 29 – контрольної. Терапевтична дія Нормазидолу виявлялася досить швидко: перші ознаки ефективності спостерігалися вже на 7-10-й день з початку лікування.

У більшості випадків у процесі терапії була виявлена характерна послідовність появи терапевтичних ефектів Нормазидолу. Так, в осіб з тривожною депресією разом з редукцією зниженого афекту впродовж всього курсу терапії поступово наростав анксиолітичний ефект, що не супроводжувалося вираженою седацією. У пацієнтів зменшувалася ажитація, рухове занепокоєння, знижувалася дратівливість. В осіб з адинамічною депресією позитивна динаміка виражалася в підвищенні загального тону, активності, зниженні явищ загальної слабкості.

Результати опублікованих наукових досліджень [3,4,6] також підтверджують безсумнівну дієвість пірліндолу депресивних симптомів, досить швидко настання лікувального ефекту і високу безпеку застосування, у зв'язку з чим його називають препаратом «універсальною», «збалансованою» дією. Основна особливість клінічного ефекту Нормазидолу полягає в тому, що препарат характеризується тропізмом як до тривожної, так і до загальмованої депресії. Нормазидол впливає на різні компоненти депресивного синдрому: він має як власне тимоаналептичну дію, так і активуючу одночасно з виразним анксиолітичним ефектом.

Тимоаналептичний ефект Нормазидолу настав на 2-3-му тижні терапії і поступово наростав до кінця курсу лікування. Клінічно це проявлялося поліпшен-



Мал. 1. Супутня соматична патологія

ням настрою, зменшенням почуття туги, пригніченості, безнадійності, поліпшенням сну. Під час проведення терапії хворі відзначали зниження емоційного реагування, стабілізацію вегетативних проявів.

На тлі оптимізації в емоційно-вольовій сфері з поліпшенням асоціативних процесів мислення спостерігалися: значна редукція астено-депресивних станів з наближенням настрою до рівного, без ефекту ейфоризації; зменшення стомлюваності, виснажливості; формування планів на майбутнє. Також на тлі застосування Нормазидолу поліпшувався контакт із пацієнтами, підвищувалась якість життя з наступною соціальною адаптацією.

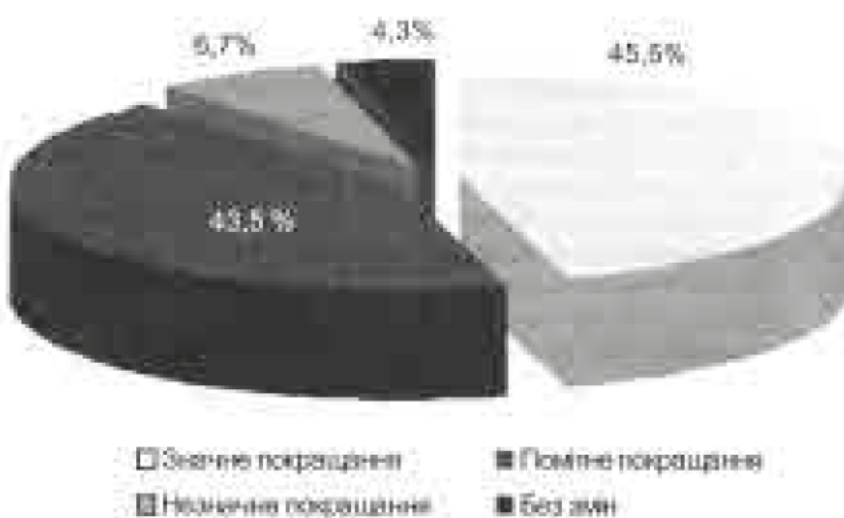
У порівнянні з іншими антидепресантами за сумарною (глобальною) ефективністю Нормазидол має наступні переваги. Тимоаналептична дія Нормазидолу досить виражена, але уступає анафранілу.

Виразність стимулювальних властивостей у Нормазидолу менше, ніж в іміпраміну й кломіпраміну, але більше, ніж у флуоксетину, лудіомілу й амітриптиліну. Анксиолітичний ефект Нормазидолу перевершує такий у флуоксетину. За силою антифобічної дії препарат уступає кломіпраміну, СИЗС, але перевершує амітриптилін, лудіоміл. Седативні і гіпнотичні властивості менш виражені, ніж у трициклічних антидепресантів, але більш помітні, ніж у флюоксетину, флювоксаміну. Активуюча дія Нормазидолу характеризувалась м'якістю впливу на симптоми загальмованості та адинамії, не призводила до посилення тривоги, ажитації та напруженості.

Отже, особливістю антидепресивної дії Нормазидолу є сполучення активуючої дії й протитривожного ефекту за відсутності гіперседації, сонливості і посилення загальмованості. Причому був відзначений

дозозалежний ефект Нормазидолу: у малих і середніх дозах (75-125 мг) чіткішою є активуюча дія, а в разі збільшення дози (до 200 мг і вище) більш очевидним був протитривожний компонент антидепресивної дії препарату.

Клінічні спостереження були верифіковані за шкалами CGI-S і CGI-I (мал. 2). Так, уже до кінця 1-го тижня лікування спостерігався неповний антидепресивний ефект у 11,7% хворих (7 осіб). При цьому на 1-му тижні в 13,3% і на 2-му тижні лікування у 23,3% хворих спостерігався повний терапевтичний ефект. Подальша динаміка редукції депресії посту-



Мал. 2. Ефективність нормазидолу на 28-й день терапії за CGI

пово наростала до кінця лікування, як для повного, так і для неповного терапевтичного ефекту. На 4-му тижні терапії в 76,8% хворих спостерігався повний терапевтичний ефект, у 18,9% – парціальний; у 4,3% лікування виявилось неефективним.

Динаміка показників шкал тривоги та депресії Гамільтона відповідала описаним клінічним спостереженням. Так, за шкалою НАМ-Б до 2-го тижня терапії сумарний бал шкали скоротився на 12,4%, до 28-го дня – на 56,5%. Редукція шкали НАМ-А на 28-й день терапії була 32,4%. При цьому розходження значень цих показників до початку терапії і на 28-й день лікування були статистично значимими ($p < 0,01$).

Лікування Нормазидолом, як правило, добре переноситься, небажані явища виникають рідко ($p < 0,005$). Актуалізація тривоги спостерігалася лише в 13,3% випадків, переважно в пацієнтів з тривожною депресією. У таких випадках вона легко піддавалася корекції транквілізатором. Крім того, у 6,5% хворих на початку терапії виявлялися скарги на зменшення рухової активності, седацію, підвищення слабкості, а також головний біль і нудоту.

Усі ці небажані явища не мали дезадаптивного характеру, не призводили до відмови від терапії і сприймалися хворими, як повсякденне явище при прийомі ліків.

Небажані явища під час лікування Нормазидолом дуже рідкі в порівнянні з тими, що виникають у разі застосування трициклічних антидепресантів і незворотних інгібіторів МАО [3,4,6,9,12]. Варто зазначити, що в разі терапії Нормазидолом звичайно не спостерігаються ортостатична гіпотензія і порушення серцевого ритму, не відзначаються властиві деяким антидепресантам зміни у статевій сфері, дуже рідко виявляються такі холінолітичні ефекти, як сонливість і седація. У той же час призначення Нормазидолу рідко спричинює шлунково-кишкові розлади, посилення або розвиток безсоння та ажитації.

Для літніх пацієнтів із сполученням психічної і соматичної патології важливою є можливість терапії Нормазидолом у поєднанні з базисною терапією. Нормазидол не є кардіотоксичним, не впливає на рівень артеріального тиску та ЧСС, не вступає в клінічно значиму взаємодію з основними кардіотропними засобами. Більш того, він виявляє протективні властивості в умовах гіпоксії тканин унаслідок порушення кровообігу.

Особливий інтерес представляє комбінування Нормазидолу з ноотропами і транквілізаторами. Пірацетам підсилює дію Нормазидолу, як і інших антидепресантів, що корисно для тактики лікування депресії, спрямованої на подолання терапевтичної резистентності або зменшення лікувальної дози препарату в разі поганої переносимості. У разі поєднання Нормазидолу з діазепамом слабшає седативна дія діазепаму без зменшення його анксиолітичного ефекту, при цьому протисудомні властивості діазепаму навіть підсилюються. Така взаємодія препаратів може бути використана для зменшення побічних ефектів бензодіазепінів.

Взагалі, судження про ефективність Нормазидолу може вноситися через 3–4 тиж лікування препаратом. Після досягнення позитивного результату лікування продовжують протягом 4–6 міс з метою профілактики рецидивів (підтримувальна терапія). Препарат відміняють після поступового зниження дози протягом 1 міс під контролем психічного стану, щоб уникнути розвитку погіршення або синдрому відміни з вегетативною симптоматикою (нудота, анорексія, головний біль, запаморочення, озноб).

ВИСНОВКИ

Таким чином, з погляду клініциста, що стоїть перед вибором антидепресанту в конкретній клінічній ситуації, важливо, що Нормазидол має свою терапевтичну «нішу», межі якої вбирають у себе депресію легкого і помірного ступеня тяжкості з атиповою клінічною картиною і превалюванням тривожно-іпохондричних порушень в їхній структурі. Лікуванням цих поширених розладів займаються і психіатри, і інтерністи. Призначення Нормазидолу цілком обґрунтовано і дає найбільший ефект за наявності розмитих, недостатньо чітко сформованих або поліморфних депресивних синдромах, а також при станах з коливаннями глибини і мінливістю структурних компонентів депресії.

Нормазидол може з успіхом застосовуватися для лікування афективних розладів, що супроводжують найрізноманітнішу патологію внутрішніх органів. Вегетостабілізувальна дія препарату дозволяє використовувати його в лікуванні вегетативних і соматизованих депресій. Наявність нейропротекторних, антиоксидантних властивостей Нормазидолу в умовах гіпоксії, у тому числі і циркуляторної, відкриває перспективи застосування цього антидепресанту як коректора когнітивних дисфункцій.

Дуже корисним є призначення Нормазидолу в разі депресивних станів на ініціальних етапах деменції пізнього віку. Істотне значення має те, що в ньому практично відсутні холінолітичні ефекти, властиві багатьом антидепресантам, які вкрай небажані через посилення когнітивних порушень в умовах наявного дефіциту ацетилхоліну в літніх пацієнтів з деменцією.

Взагалі, представляється зовсім виправданим призначення Нормазидолу як антидепресанту першого вибору для лікування депресивних станів у літніх пацієнтів, тому що відмітними рисами препарату є: гарна переносимість навіть у літніх пацієнтів із соматичними захворюваннями, швидке настання клінічного ефекту, економічна рентабельність. Усе це дозволяє розглядати Нормазидол як препарат вибору для лікування невротичних станів як в умовах стаціонару, так і в умовах амбулаторної практики.

Таким чином, успішний минулий досвід застосування створеного в СРСР антидепресанту пірлідол, відтворений у сучасних дослідженнях (Нормазидол), підтверджує необхідність його використання в терапії широкого кола депресивних розладів у загальній психіатрії і соматичній медицині.

1. Депрессивные расстройства у лиц старшего возраста. Основные тезисы образовательной программы по диагностике и лечению депрессивных расстройств (модуль 3) // *НейроNEWS*. — 2007. — № 3 (04). — С. 94-98.
2. Доклад ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире 2001. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. — «Весь мир», 2001. — С. 37-84.
3. Дубницкая Э.Б., Волель Б.А. Терапия депрессий непсихотического уровня (опыт применения пиразидола: эффективность и безопасность) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2003. — №3. — 0.106-108.
4. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Применение пиразидола при лечении депрессий // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2003. — Т. 5, № 6. — С. 245-246.
5. Напреенко А.К. Психосоматические расстройства: Подходы к психофармакотерапии // *Международ. мед. журн.* — 2002. — Т. 8, № 4. — 6 с. (отдельный оттиск).
6. Смулевич А.Б., Глушков Р.Г., Андреева Н.И. Пиразидол в клинической практике // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2003. — № 2. — С. 64-65.
7. Чабан О.С., Хаустова О.О. Депресія: пошук ефективної антидепресивної терапії триває // *Медицина світу. Спеціальний випуск: психіатрія (додаток)* — 2006. — С. 34-40
8. Чабан О.С., Хаустова О.О. Психосоматична медицина (аспекти діагностики та лікування): Посібник . — К.: ТОВ «ДСГ Лтд», 2004 — 96 с.
9. Чабан О.С., Хаустова Е.А. Терапия депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств легкой и умеренной степени // *Здоров'я України*. — 2006. — № 23/1 (додатковий). — С. 55-56.
10. Anda R., Williamson D., Jones D. et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. // *Epidemiology*. — 1993. — Vol. 4. — P. 285-294.
11. Crowe J.M., Runions J., Ebbesen L.S. et al. Anxiety and depression after acute myocardial infarction // *Heart Lung-1996*. — Vol. 25. — P.98 — 107.
12. Mogan M., Mitrakou A., Veneman T. et al. The outcome of antidepressant use // *Diabetes Care*. — 1994. — Vol. 17, N 12. — P. 1397-1403.

О.К. Ярош, О.Т. Дудко, Л.О. Громов

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЦЕРЕБРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ ОЛАТРОПІЛУ

Інститут фармакології і токсикології АМН України

Ключові слова: олатропіл; пірацетам; аміналон; ноотропна активність; енцефалопатія

Одним із підходів вирішення в нейрофармакології питання пошуку та розробки нових більш ефективних засобів церебропротективної дії є дизайн комбінованих препаратів на основі поєднання їх фармакодинамічних ефектів, але з різним механізмом дії. Виходячи з цього, ми розробили новий комбінований препарат цього напрямку дії «Олатропіл», до складу якого входять пірацетам (0,25 г) та аміналон (0,125 г). Клініко-експериментальні дослідження показали, що олатропіл має виражену церебропротективну, ноотропну та антиамнестичну активність, яка достовірно перевищує дію окремо взятих пірацетаму та аміналону. На відміну від пірацетаму та аміналону олатропіл покращує не тільки розумову, але і фізичну дієспроможність. Крім того, на відміну від пірацетаму та аміналону олатропілу притаманна анксиолітична ефективність. Церебропротективна дія олатропілу проявляється в дозах у 2 рази менших, ніж офіційні дози пірацетаму та аміналону. Це має значення не тільки для фармакодинаміки препарату, але і з точки зору лікарської токсикології і фармакоекономіки.

В останні роки поновився інтерес до створення комбінованих лікарських засобів на основі двох і більше генеричних складових. Це пов'язано зі спробою взаємного посилення головних фармако-динамічних властивостей препаратів, що входять до складу комбінацій, а також одержання засобу з поліфункціональною фармакологічною активністю. Прикладом такого підходу в нейрофармакології може бути впровадження в клінічну практику таких препаратів, як «Фезам». Дослідження в цьому напрямку дозволили розробити новий препарат, який отримав назву «Олатропіл».

«Олатропіл» — комбінований препарат у лікарській формі капсул, до складу якого входять пірацетам — 0,25 г та аміналон — 0,125 г.

Ідея створення такого препарату полягала в тому, що обидві складові компоненти пірацетам і аміналон, володіючи ноотропною церебропротекторною активністю, реалізують свій фармакологічний вплив, діючи на різні ланки регуляції функціонального стану нейронів головного мозку (див. схему).

Аміналон, будучи гамма-аміноасляною кислотою, у першу чергу, взаємодіє з ГАМК-рецепторами, відтворюючи синаптичні і метаболічні ефекти [6, 10, 12, 13, 15].

Пірацетам за своєю хімічною будовою являє собою структурний аналог циклічної γ -аміноасляної кислоти. Згідно з сучасними уявленнями його активуюча дія на енергетичний потенціал нейрона, посилення синтезу РНК і антигіпоксичний ефект пов'язана з впливом на метаболічну субодинамію глутаматного рецептора [1, 5, 7, 14].

Усе це свідчить про те, що однакові фармакодинамічні властивості пірацетаму та аміналону досягаються різними механізмами їхньої дії. Тому можна було очікувати, що обидва компоненти олатропілу здатні підсилювати ноотропні ефекти один одного і, можливо, виявляти нові фармакологічні властивості.

У зв'язку з цим були проведені відповідні експериментальні і клінічні дослідження олатропілу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження виконані на білих щурах масою 200 ± 20 г і білих мишах масою 20 ± 2 г.

Ноотропна дія олатропілу, що вводився внутрішньошлунково в дозі 375 мг/кг (250 мг/кг пірацетаму і 125 мг аміналону) протягом 14 днів (один раз на добу), визначалася за методикою умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) [4] у зіставленні з монопрепаратами, які входять до його складу, пірацетамом (250 мг/кг) і аміналоном (125 мг/кг), які вводилися роздільно в різних серіях дослідів за тією ж схемою, що й олатропіл. При цьому визначався вплив препаратів на збереження УРПУ та їх антиамнестична дія при експериментальних моделях амнезії — МЕШ (максимальний електрошок) і скополаміновій амнезії, що викликала внутрішньом'язовим введенням скополаміну гідроброміду в дозі 1 мг/кг [9].

Крім того, вивчено вплив препаратів на фізичну працездатність тварин. Ці досліди проведені за методикою «плавальної проби» на мишах — з двограмовим вантажем ($\approx 10\%$ від маси тварин), який закріплювався на корінь хвоста. Препарати вводилися внутрішньошлунково протягом 14 днів до початку тестування фізичної працездатності. Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин. Отримані результати піддавалися обробці методами варіаційної статистики.

Клінічні дослідження проведені у відділі психоневрології наукового центру радіаційної медицини АМН України під керівництвом доктора мед.наук К.М. Логановського.

Ефективність олатропілу вивчалася на 30 хворих з діагнозом енцефалопатія (органічні ураження головного мозку), які були учасниками ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції. Контрольну групу (30 пацієнтів) склали хворі з таким же діагнозом.

Хворі основної групи у віці $49,8 \pm 7,7$ років (28 чоловіків, 2 жінки) і контрольної групи у віці $48,4 \pm 8,7$ років (27 чоловіків, 3 жінки) одержували стандартну базову терапію: антигіпертонічні і гіпохолестеринемічні препарати, нестероїдні протизапальні засоби, полівітаміни. Хворі основної групи крім цього приймали олатропіл по 1 капсулі (0,375 г) три рази на день протягом 4-х тижнів. Ефективність лікування оцінювалася на підставі динаміки наступних даних:

- нейро-психологічного обстеження;
- комп'ютерної електроенцефалографії (ЕЕГ);
- доплерографії судин головного мозку.



Схема рецепторної дії олатропілу

Позначення:

GABA_R – ГАМК – рецептор;

NMDA_R – глутаматний рецептор;

m – метаболічні субодиниці;

g – рецепторні субодиниці;

пунктир – переважна рецепторна дія олатропілу.

Нейро-психологічне обстеження включало тест аудиторно-вербального навчання – Per Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), що дозволяє оцінити процеси навчання і пам'яті [11], темпу сенсомоторних реакцій і особливостей уваги [2].

Опитник загального здоров'я (General Health Questionnaire, GHQ-28) дає можливість оцінити соматоформні симптоми, тривогу/безсоння, соціальну дисфункцію, депресію [9]. ЕЕГ записували монополярно на 16-канальному електроенцефалографі ДХ-4000 (Харків, Україна). Стан церебральної гемодинаміки досліджувався при ультразвуковому скануванні сонних і вертебральних судин на апараті «Vozodlo-3» фірми «Sonicaid», Англія.

На підставі результатів клінічних даних і інструментальних параклінічних методів дослідження в усіх 60 хворих основної і контрольної груп діагностувалася дисциркуляторна енцефалопатія.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

А. Експериментальні дані

1А. Вплив олатропілу на тривалість збереження сліду пам'яті.

Після введення олатропілу і препаратів порівняння (пірацетаму та аміналону) один раз на день протягом 14 днів вироблялася УРПУ і визначалося її збереження через 1, 24 і 72 години. Ноотропна активність препаратів оцінювалася за відсотком тварин у групах зі збереженням УРПУ. Як видно з табл. 1 олатропіл збільшував відсоток тварин зі збереженням УРПУ через 1, 24 і 72 години тестування рефлексу.

Таблиця 1

Ноотропна активність олатропілу

	Кількість тварин у досліді	Кількість тварин зі збереженою УРПУ, %		
		1 год	24 год	72 год
Контроль + навчання	10	70	60	40
Олатропіл + навчання	10	100*	90*	70*
Пірацетам + навчання	10	70	80*	60
Аміналон + навчання	10	70	80*	50

Примітка. * – достовірні розходження відносно контролю

Аміналон і пірацетам викликали подібний ефект тільки через 1 добу.

Отже, за ноотропною активністю олатропіл перевищує як пірацетам, так і аміналон.

2А. Антиамнестична дія олатропілу

Олатропіл і препарати порівняння вводили протягом 14 діб. На 14-й день у тварин виробляли УРПУ і потім відтворювали експериментальну амнезію: МЕШ чи введенням скополаміну.

Результати наведені в табл. 2 і 3.

Таблиця 2

Антиамнестична дія олатропілу в експериментальній моделі електрошокової (МЕШ) амнезії у білих щурів

Серії дослідів	Кількість тварин у досліді	Кількість тварин зі збереженою УРПУ, %		
		1 год	24 год	72 год
Контроль (навчання + МЕШ)	10	10	20	20
Олатропіл + навчання + МЕШ	10	50*	40*	40*
Пірацетам + навчання + МЕШ	10	10	40*	30
Аміналон + навчання + МЕШ	10	30	30	30

Примітка. * – достовірні розходження відносно контролю

Таблиця 3

Антиамнестична дія олатропілу в експериментальній моделі скополамінової амнезії у білих щурів

Серії дослідів	Кількість тварин у досліді	Кількість тварин зі збереженою УРПУ, %		
		1 год	24 год	72 год
Контроль (навчання + скополамін)	10	20	10	10
Олатропіл + навчання + скополамін	10	50*	40*	40*
Пірацетам + навчання + скополамін	10	30	40*	30
Аміналон + навчання + скополамін	10	30	30	30

Примітка. * – достовірні розходження відносно контролю

Отримані дані показують, що олатропіл викликає більш виразну антиамнестичну дію, ніж пірацетам і аміналон як при електрошоковій, так і скополамінової моделі амнезії. При цьому олатропіл проявив антиамнестичний вплив через 1, 24 і 72 год в методиці МЕШ і скополамінової амнезії, пірацетам володів подібною дією тільки в один термін спостереження (24 год), а аміналон у використаній дозі не виявив антиамнестичної дії в обох моделях амнезії.

3А. Вплив олатропілу на фізичну працездатність

Досліди проводилися на білих мишах. Олатропіл, а також пірацетам і аміналон вводилися протягом 14 днів. На 14-й день уведення препаратів проводився «плавальний тест», який дозволяє оцінити фізичну працездатність тварин. Результати дослідів наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Дія олатропілу на фізичну працездатність білих мишей

Серія дослідів	Кількість тварин у досліді	Тривалість плавання, хв	Зміни, %
Контроль	12	7,8±1,2	
Олатропіл	16	13,8±2,2*	+ 76,9
Пірацетам	10	11,3±1,9	+ 44,8
Аміналон	9	6,8±1,4	- 13,3

Примітка. * – достовірні розходження відносно контролю

Як видно з представлених даних, олатропіл на відміну від пірацетама та аміналону вірогідно підвищував фізичну працездатність на 76,9%. Під впливом пірацетама спостерігалася лише тенденція до підвищення фізичної працездатності, тоді як аміналон не впливав на цей показник.

Таким чином, отримані результати дослідів свідчать, що олатропіл чинить ноотропну, антиамнестичну дію і підвищує фізичну працездатність тварин і за цими видами фармакологічної активності перевищує пірацетам і аміналон. Це було підставою для проведення клінічних досліджень на предмет визначення ефективності олатропілу.

Б. Клінічні дані

1. Б. Ноотропна ефективність олатропілу

Проведені дослідження показали, що застосування олатропілу викликає статистично достовірний позитивний вплив на мнестичні функції у хворих з органічним ураженням головного мозку (енцефалопатією), що було оцінено за тестом аудиторно-вербального навчання Рея (RAVLT). Результати цих досліджень наведені на рис. 1.

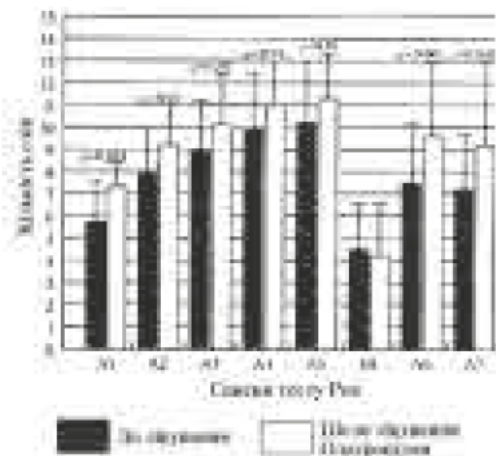


Рис. 1. Вплив олатропілу на мнестичні функції (RAVLT) у хворих на енцефалопатію

Примітки:

- 1) P<0,05 – достовірні розбіжності між контрольною та основною групами хворих;
- 2) інші позначення – пояснення в тексті.

З рис. видно, що олатропіл суттєво поліпшує вербальне навчання і пам'ять (запам'ятовування, ретенцію, кодування і витяг слухо-мовної інформації) [список А]. Сумарне запам'ятовування за списком А зростало з 40,9±11,5 слів на початку дослідження до 49,1 ±7,3 слова, наприкінці лікування олатропілом (paired t-test. = 3,2; p<0,004). Разом з тим препарат не впливав на інтерференцію слухо-мовної інформації, яка оцінюється за списком В тест Рея (RAVLT) (рис. 1).

Курсове введення олатропілу прискорювало темп сенсомоторних реакцій і концентрацію уваги у хворих на енцефалопатію, що було виявлено при використанні таблиць Шульце. «Криві виснажуваності» до і після лікування олатропілом наведені на рис. 2.

Ці дані показують, що препарат підсилює концентрацію уваги і працездатність у динаміці.

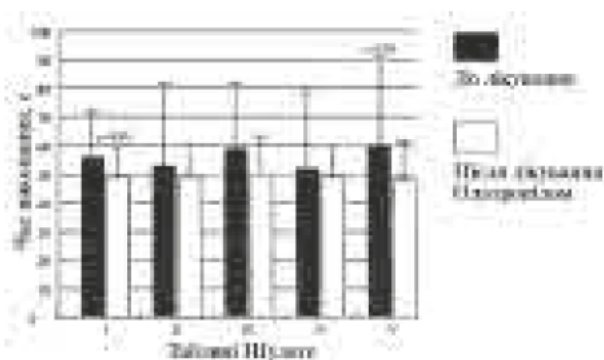


Рис. 2. Вплив олатропілу на темп сенсомоторних реакцій і концентрацію уваги (таблиці Шульте) у хворих на енцефалопатію: Примітки:
1) $P < 0,05$ – достовірні розбіжності між контрольною та основною групами хворих;
2) інші позначення – пояснення в тексті.

Як видно з п'яти таблиць Шульте, загальний час виконання завдання знижувався з $281,1 \pm 105,3$ с на початку дослідження до $243,3 \pm 54,6$ с наприкінці лікування олатропілом (paired t-test = 2; $p < 0,05$).

При використанні опитника загального здоров'я (GHQ-28) було встановлено (рис. 3), що олатропіл зменшує виразність соматоформних симптомів (GHQ-28A), тривоги/безсоння (GHQ-28B) і соціальної дисфункції (GHQ-28C).

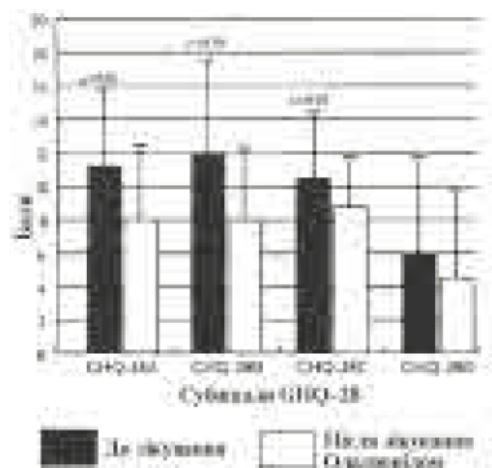


Рис. 3. Вплив олатропілу на психічний стан (GHQ-28) у хворих на енцефалопатію:
Примітки:
1) $P < 0,05$ – достовірні розбіжності між контрольною та основною групами хворих;
2) інші позначення – пояснення в тексті.

Існує також тенденція, до зменшення прояву депресії (GHQ-28D). Загальний бал GHQ-28D за Ліктером зменшувався з $39,7 \pm 17,2$ на початку дослідження до $29,7 \pm 4,3$ наприкінці лікування олатропілом (paired t-test = 4,3; $p < 0,001$).

Отримані результати показують, що олатропіл викликає більш виражений ноотропний ефект, підсилюючи когнітивні функції (RAVLT, таблиці Шульте), а також психотропний (переважно, анксиолітичний – GHQ-28B) і вегетостабілізуючий (GHQ-28A) ефекти, ніж базисне лікування.

2.Б. Дія олатропілу на біоелектричну активність мозку

Характерними рисами ЕЕГ у хворих з органічними ураженнями головного мозку (енцефалопатією) були наступні: низький загальний амплітудний рівень ЕЕГ; редукція α -активності; домінування у спектрі ЕЕГ δ і β -активності; зниження реакції на зовнішні подразники і функціональні проби; часто наявність пароксизмальної активності – білатеральних розрядів повільних і поліморфних хвиль.

Використання комп'ютерної ЕЕГ дозволило виявити особливості дії олатропілу на біоелектричну активність мозку в порівнянні з базисною терапією (рис. 4).

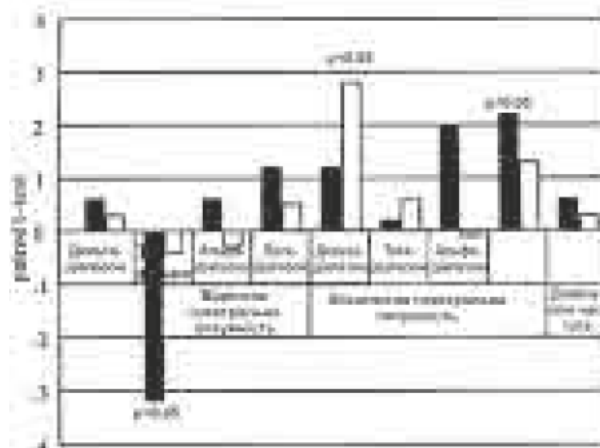


Рис. 4. Вплив олатропілу і базисного лікування на сумарний спектральний склад ЕЕГ:
Примітки:
1) $P < 0,05$ – достовірні розбіжності між контрольною та основною групами хворих;
2) інші позначення – пояснення в тексті.

Аналіз електроенцефалографічних даних показав, що олатропіл вірогідно знижує сумарну потужність тета-діапазону і збільшує сумарну щільність бета-діапазону. На відміну від цього, базисна терапія збільшує як спектральну щільність бета-діапазону, так і потужність дельта-діапазону. Останнє можна розглядати як пригнічення функціонального стану ЦНС. Встановлена також міжпівкульна латералізація дії олатропілу, що багато в чому визначає його ноотропний і психотропний ефекти.

2.В. Вплив олатропілу на церебральну гемодинаміку

Доплерографічне дослідження гемодинаміки судин голови і шиї показало, що у хворих з органічними ураженнями головного мозку домінують атеросклеротичні і гіпертонічні зміни, міжпівкульна асиметрія і порушення венозного відтоку.

Ні базисна терапія, ні олатропіл не впливали на ці зміни церебральної гемодинаміки. Разом з цим, на відміну від контрольної групи олатропіл вірогідно знижував рівень систолічного артеріального тиску з $147,2 \pm 27,7$ мм рт. ст. на початку лікування до $131,9 \pm 14,7$ мм рт. ст. наприкінці курсу терапії (paired t-test = 3,3; p < 0,05).

Отримані клініко-експериментальні дані дозволяють рекомендувати застосування олатропілу для лікування органічних уражень мозку (енцефалопатії) різного генезу (судинного, травматичного, інфекційного, інтоксикаційного).

ВИСНОВКИ

Клініко-експериментальні дослідження показали, що олатропіл володіє церебропротекторною,

ноотропною і антиамнестичною активністю, що вірогідно перевищує як пірацетам, так і аміналон.

Церебропротективна дія олатропілу виявляється в дозах у 2 рази менших, ніж офіційна доза пірацетаму та аміналону. Це важливо не тільки для фармакодинаміки препарату, але і з погляду лікарської токсикології і фармакоекономіки.

На відміну від пірацетаму та аміналону в олатропілу встановлені нові фармакологічні властивості, а саме здатність підвищувати не тільки розумову, але і фізичну працездатність. Олатропіл проявляє анксиолітичний вплив на психоемоційний статус.

Олатропіл не чинить виразного впливу на церебральну гемодинаміку, але на відміну від пірацетаму та аміналону вірогідно знижує рівень систолічного артеріального тиску.

1. Андреев П.В. //Фізіол. журн. — 1998. — 144, №3. — С. 14.
2. Бурлачук Л.Ф., Морозов С.М. Словарь-справочник по психологической диагностике. — К.: Наукова думка, 1989. — 200 с.
3. Лапан С.Н., Чубенко А.В., Бабич М.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
4. Шабанов П.Д., Бородкин Ю.С. Нарушения памяти и их коррекция. — Л.: Наука, 1989. — 112 с.
5. Buron B.W., Sieget B.V., Slone A.L et al. //Eur. J. Pharmacol. — 1991. — Vol. 206. — P. 149-154.
6. Costa E., Guidotti A. //Trends Pharmacol. Sei. — 1996. -Vol. 17 —P. 192-200
7. Danysz M., Parsons G.G. //Pharmacol. Rev. — 1998: — Vol. 50. — P. 597-664.
8. Geffen G.M., Butterworth R., Geffen L.B. //Arch. Clin. Neuropsych. — 1994. — Vol.9, №4. — P. 303-316.
9. Goldberg D.P., Garet R., Sartorius N. et al. //Psychol. Med. — 1997. — Vol. 27, №1. — P. 191-197.
10. Gunther V, Benson J., Benke R. et al. //Proc. Natl. Acad. Sei. USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 7749-53.
11. Lenegre A., Chermat R., Avril et al. //Pharmacol. Biochem. Behav. — 1988. — Vol. 29, №3. — P. 625-629.
12. Mehta A.K., Ticku M.U. //Brain Res. Rev. — 1999. -Vol. 29. — P. 196-217.
13. Sigel E., Buhr A. //Trends Pharmacol. Sei. — 1997. — Vol. 18.— P. 425-429.
14. Ratti E., Tacconi S., Graziani F. et al. //Eur. J. Pharmacol. — 1988. — Vol. 156.— P 149-155.
15. Reis E., Kunze J., Ladanyi L. et al. //Lancet. — 1993. — Vol. 341.— P. 122-123.

Е.Ю. АНТИПЧУК, К.Н. ЛОГАНОВСКИЙ, Н.Ю. ЧУПРОВСКАЯ,
М.А. БОМКО, Т.К. ЛОГАНОВСКАЯ, Н.В. ДЕНИСЮК, Е.А. КОЛОСИНСКАЯ,
С.А. ЧУМАК, Г.Ю. КРЕЙНИС, И.В. ПЕРЧУК, Л.Л. ЗДОРЕНКО,
В.И. КРАВЧЕНКО, Н.А. ЗДАНЕВИЧ, З.Л. ВАСИЛЕНКО, Н.В. ДРОЗДОВА,
Е.Н. ЮХИМЕНКО, М.В. ГРЕСЬКО

ОЛАТРОПИЛ В ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОСТРАДАВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ

*Научный центр радиационной медицины АМН Украины,
г. Киев*

Цель — оценить клиническую эффективность и безопасность применения препарата Олатропил (капсулы по 0,375 г) производства АО Олайнского ХФЗ «Олайнфарм» для лечения когнитивных нарушений по сравнению с препаратом Пирацетам (таблетки) производства ФФ «Дарница» и препаратом Аминалон-Фармак (капсулы) производства ОАО «Фармак» (ограниченное клиническое исследование).

Материалы и методы. Обследовали 60 лиц с когнитивными нарушениями, которые пострадали вследствие аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС). Проводили клинические, психометрические (вербальный тест Рея, таблицы Шульте, опросник общего здоровья GHQ-28), нейрофизиологические (компьютерная электроэнцефалография с картированием) обследования.

Результаты. Олатропил и Аминалон положительно влияют на когнитивные функции; улучшают вербальное обучение и память, а также являются эффективными для коррекции соматоформных и тревожных нарушений на фоне органического поражения головного мозга. Принципиальным отличием Олатропила относительно Аминалона является ускорение темпа сенсомоторных реакций, повышение концентрации и стойкости внимания, оптимизация умственной трудоспособности. Олатропил обуславливает больший ноотропный (вербальный тест Рея, таблицы Шульте), вегетостабилизирующий (GHQ-28A) и анксиолитический (GHQ-28B) эффект, а также выраженное активирующее влияние на биоэлектрическую активность головного мозга. Олатропил достоверно уменьшает δ - и θ -активность во всех регионах головного мозга. Значительно возрастают спектральная мощность, α -активность во всех отведениях, несколько повышается β -активность в правом височном и левом теменно-височном участках.

Выводы. Установлена эффективность Олатропила как ноотропного препарата, а также благоприятный профиль его безопасности и переносимости, что позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с когнитивными нарушениями. Во время приема Олатропила рекомендуется проводить мониторинг ЭЭГ

Ключові слова: Олатропил, пирацетам, аминалон, когнитивные нарушения, безопасность, эффективность, переносимость.

В настоящее время когнитивные нарушения у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы приобретают все более возрастающее клиническое и социальное значение в связи с их прогрессирующим течением [2, 8, 9, 13]. Часто низкий эффект терапевтической и профилактической программы обусловлен дефектами диагностики этой патологии, недостаточной оценкой этиологических и патогенетических механизмов, и, как следствие, — неадекватным лечением [11, 12, 15].

Нормальные возрастные изменения когнитивных способностей отмечаются обычно после 50—60 лет. Снижается возможность концентрации внимания, скорость обработки информации, объем оперативной памяти. Умственная деятельность в пожилом возрасте требует больших затрат времени и усилий. Однако нормальные возрастные изменения когнитивных функций не приводят к

существенным затруднениям в повседневной деятельности. Декомпенсация в профессиональной или бытовой сфере вследствие снижения умственной работоспособности является признаком органического поражения головного мозга или эмоционально-аффективных расстройств (чаще в виде депрессии) [2, 8, 10—12, 15].

Термин «деменция» (слабоумие) широко применяется для обозначения состояний, которые характеризуются, прежде всего, грубым нарушением памяти и других когнитивных функций. На развернутых стадиях деменции возникает дезориентация в пространстве и во времени, а в тяжелых случаях — в собственной личности. Финал прогрессирующей деменции — полная психическая ареактивность.

Деменция — проявление грубого поражения головного мозга. Ей обычно предшествуют легкие

когнитивные нарушения. Они требуют не меньше-го внимания врача, чем клинически очерченная деменция. Это связано с тем, что только 5 % деменций (главным образом, дисметаболических) являются обратимыми. Легкое когнитивное расстройство представляет собой нарушение памяти и других высших психических функций, которые выходят за рамки возрастной нормы, но не приводят к социальной дезадаптации [10,15].

Детальное клинико-инструментальное обследование лиц с жалобами на снижение памяти позволяет выявить когнитивные нарушения и установить нозологический диагноз еще до развития клинически очерченной деменции. Это представляет большое практическое значение, поскольку в распоряжении неврологов имеются широкие возможности терапии когнитивных нарушений. Своевременная диагностика и более раннее начало терапии значительно повышают шансы на успех лечения. Поиск и разработка высокоэффективных лекарственных средств для коррекции когнитивных расстройств является важнейшей задачей современной медицины. Особое значение имеют ноотропные препараты. Доступные в настоящее время ноотропные препараты наиболее эффективны для лечения пациентов с легкими или умеренными когнитивными нарушениями. Поэтому необходимо разрабатывать новые и активно внедрять уже существующие ноотропные средства для лечения когнитивных расстройств [3, 4, 14, 20].

Препарат Олатропил, капсулы по 0,375 г производства АО «Олайнфарм», относится к группе психостимулирующих и ноотропных средств. В одной капсуле препарата содержится 0,125 г гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (аминалон, гаммалон) и 0,25 г 2-оксо-1-пирролидинилацетамида (пирацетам). Олатропил является комбинированным нейрометаболическим препаратом, который объединяет ноотропный препарат смешанного типа с широким спектром эффектов («нейропротектор») — ГАМК и ноотропный препарат с доминирующим мнестическим эффектом (cognitive enhancers) — пирацетам (пирролидоновый ноотропный препарат (рацетам) преимущественно метаболического действия) [7, 14]. При комплексном действии обоих компонентов усиливаются ноотропные, сосудорегулирующие и антигипоксические процессы, повышается физическая трудоспособность, улучшается переносимость стрессорных влияний различного генеза [11, 20].

Когнитивные расстройства у пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС требуют оптимизации их лечения, в частности поисков новых лекарственных средств. Результаты оценки эффективности и переносимости новых препаратов, полученные при исследовании контингента пострадавших с когнитивными нарушениями, могут быть экстраполированы на пациентов с подобными нарушениями. Все приведенное выше определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность применения препарата Олатропил, капсулы по 0,375 г производства АО «Олайнфарм», для лечения когнитивных расстройств по сравнению с препаратом Пирацетам-Дарница (таблетки) и препаратом Аминалон-Фармак (капсулы).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование выполнено с соблюдением требований Государственного фармакологического центра МЗ Украины к ограниченным клиническим исследованиям. Дизайн — открытое сравнительное параллельное исследование.

В исследование было включено 60 лиц, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, с когнитивными нарушениями на фоне хронической цереброваскулярной патологии. Больные были разделены на три группы:

I (основная) группа (30 человек) — пациенты с когнитивными нарушениями, которые получали препарат Олатропил® (капсулы по 0,375 г производства АО «Олайнфарм»). Среди них было 11 мужчин и 19 женщин в возрасте в среднем ($49,8 \pm 7,7$) года;

II группа (15 человек) — пациенты с когнитивными нарушениями, которые получали препарат Пирацетам-Дарница, таблетки по 0,4 г производства ФФ «Дарница». Среди них было 7 мужчин и 8 женщин в возрасте в среднем ($48,4 \pm 8,7$) года;

III группа (15 человек) — пациенты с когнитивными нарушениями, которые получали препарат Аминалон-Фармак, капсулы по 0,25 г производства ОАО «Фармак». Среди них было 6 мужчин и 9 женщин в возрасте в среднем ($51,1 \pm 8,2$) года.

Исследуемые препараты назначали внутрь до еды по 1 капсуле (таблетке) 3 раза в сутки в течение 28 дней.

Для обследования пациентов были использованы следующие методы:

- 1) клиническое обследование;
- 2) нейро- и патопсихологическое обследование — тест аудиторно-вербального обучения Рэя, таблицы Шульце и опросник самооценки здоровья GHQ-28;
- 3) компьютерная электроэнцефалография (кЭЭГ);
- 4) регистрация побочных явлений.

Эффективность лечения оценивали на основании динамики:

- 1) данных нейро- и патопсихологических методов обследования;
- 2) данных ЭЭГ.

Переносимость препарата оценивали на основании:

- 1) данных объективного обследования;
- 2) субъективных ощущений пациента. Клиническое обследование выполняли по классическим схемам.

Тест аудиторно-вербального обучения Рэя (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) использовали

для оценки мнестических функций. RAVLT — нейropsychологический тест, позволяющий оценить вербальное обучение и память, включая ингибцию, ретенцию, кодирование и воспроизведение слухоречевой информации [17, 21, 22]. Тест имеет высокую надежность и валидность, он является стандартом для оценки вербального обучения и памяти в современных исследованиях когнитивных способностей.

Таблицы Шульте использовали для исследования темпа сенсомоторных реакций и особенностей внимания [1, 5].

Изучение психопатологии на основе самооценки проводили с помощью опросника общего здоровья (General Health Questionnaire, GHQ-28) [18, 23]. Опросник оценивает соматоформные симптомы, тревогу/бессонницу, социальную дисфункцию и тяжелую депрессию. GHQ-28 имеет высокую надежность, валидность, чувствительность (88 %) и позитивную прогностическую значимость (86 %) [23].

Нейрофизиологические исследования проводили для оценки функционального состояния головного мозга. Компьютерную ЭЭГ регистрировали с помощью 16-канального анализатора «DX-4000»

(Харьков, Украина). Проводили визуальный и спектральный анализ ЭЭГ.

Эффективность лечения анализировали с помощью t-теста для зависимых переменных (парный t-тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние Олатропила на когнитивные функции и психическое состояние

30 пациентов основной группы и 15 — III группы получили полный курс лечения и были обследованы в конце исследования. 10 пациентов II группы из-за побочных эффектов на разных этапах исследования отказались от продолжения приема препарата.

У всех пациентов, включенных в исследование, были диагностированы когнитивные нарушения в структуре органического поражения головного мозга в виде психоорганического (F07.0) и церебрального (F06.6; F06.32; F06.4) синдромов на фоне церебрального атеросклероза, артериальной гипертензии, хронической церебральной ишемии.

Результаты клинической оценки психоневрологического состояния пациентов в динамике лечения свидетельствовали о достаточной эффективности применения препарата Олатропил. Клиническая оценка эффективности Олатропила была лучшей, чем в группах сравнения. Применение Олатропила оказывает достоверное положительное влияние на мнестические функции у пациентов с когнитивными нарушениями после воздействия ионизирующего излучения вследствие аварии на ЧАЭС, что подтверждают результаты RAVLT. Применение Олатропила существенно улучшает вербальное обучение и память во время предъявления списка А (рис. 1).

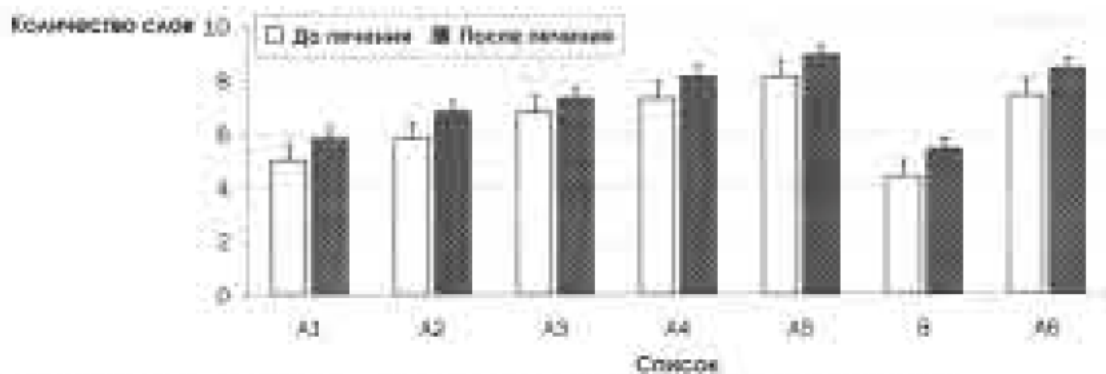


Рис. 1. Влияние Олатропила на мнестические функции по результатам RAVLT ($p < 0,05$)

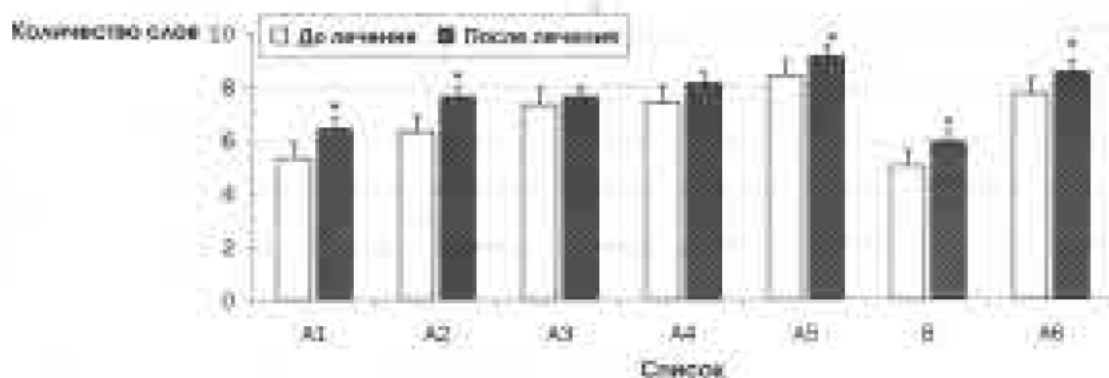


Рис. 2. Влияние Олатропила на мнестические функции по результатам RAVLT ($p < 0,05$)

Суммарное запоминание по списку А возросло с $(33,1 \pm 6,7)$ слова в начале исследования до $(36,9 \pm 6,7)$ слова по окончании курса лечения Олатропилом ($p < 0,05$). Отмечено некоторое влияние на устойчивость к интерференции слухоречевой информации (предъявление списков В и А6).

Применение Аминалона также способствует активации мнестических функций и обучения у пациентов с когнитивными расстройствами (рис. 2). Этот препарат улучшает вербальное обучение и память, а также устойчивость к интерференции слухоречевой информации. Суммарное запоминание по списку А возросло с $(34,7 \pm 9,7)$ слова в начале исследования до $(38,1 \pm 9,1)$ слова по окончании лечения ($p < 0,05$).

Прослежены позитивные тенденции влияния Пирацетама-Дарница на память и обучение (суммарный балл запоминания увеличился с $34,2 \pm 5,9$ до $40,2 \pm 9,6$), но небольшое количество лиц, завершивших лечение в группе, не позволило сделать соответствующие выводы.

Олатропил повышает темп сенсомоторных реакций и усиливает концентрацию произвольного внимания, о чем свидетельствуют результаты использования таблиц Шульте.

«Кривые истощаемости» до и после лечения Олатропилом представлены на рис. 3, который наглядно показывает, что препарат усиливает устойчивость произвольного внимания и работоспособность в динамике лечения.

Суммарное время выполнения заданий по пяти таблицам Шульте достоверно уменьшилось с $(281,1$

$\pm 105,3)$ с в начале исследования до $(243,3 \pm 54,6)$ с по окончании лечения Олатропилом ($p < 0,001$).

Применение Аминалона не дало достоверных результатов в отношении ускорения темпа сенсомоторных реакций и усиления концентрации внимания у пациентов с когнитивными расстройствами при использовании таблиц Шульте. Суммарное время выполнения заданий по таблицам Шульте уменьшилось на 13 с, но достоверных различий по данным статистической обработки результатов исследования не выявлено.

Для сравнительной характеристики влияния Олатропила и Аминалона на скорость сенсомоторных реакций и устойчивость произвольного внимания вычислена средняя разница времени выполнения заданий по пяти таблицам Шульте (рис. 4). После приема Олатропила время выполнения каждого теста достоверно уменьшается: чем больше разница во времени, тем быстрее темп. Устойчивое повышение скорости работы характеризует повышение стабильности произвольного внимания пациентов. В случае приема Аминалона такой зависимости не прослеживается: резкие колебания средней разницы времени выполнения тестов свидетельствуют о сохранении неустойчивости произвольного внимания и колебаниях темпа выполнения заданий. Отрицательные цифры на нижней кривой свидетельствуют о том, что в некоторых случаях скорость выполнения заданий после приема Аминалона снизилась.

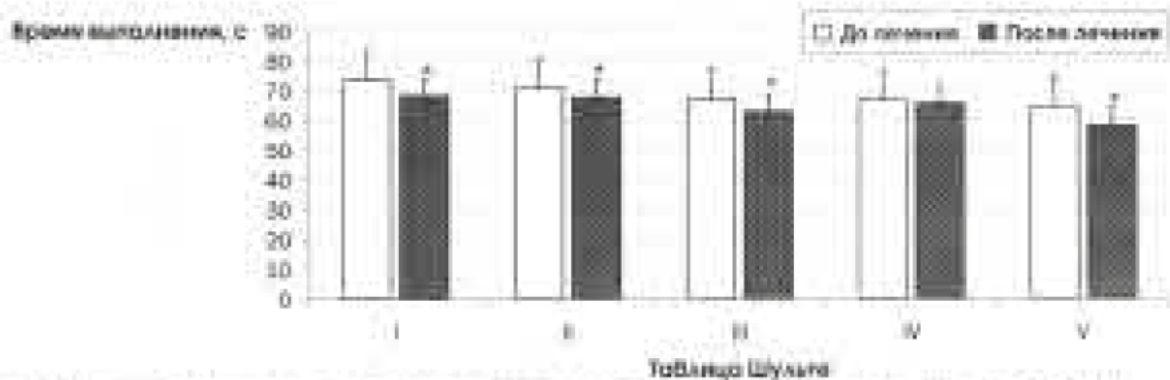


Рис. 3. Влияние Олатропила на темп сенсомоторных реакций и концентрацию внимания ($p < 0,05$)

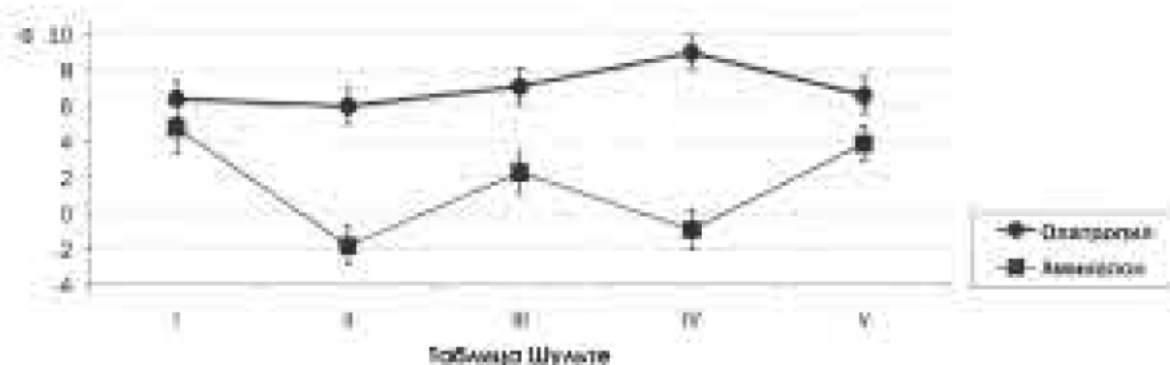


Рис. 4. Средняя разница скорости выполнения заданий по таблицам Шульте до и после применения Олатропила и Аминалона

Результаты исследования с использованием GHQ-28 показали, что Олатропил положительно влияет на общее психическое состояние пациентов с когнитивными расстройствами: уменьшает выраженность соматоформных симптомов (GHQ-28A), тревоги/бессонницы (GHQ-28B) и социальной дисфункции (GHQ-28C). Наблюдается также тенденция к уменьшению проявлений депрессии (GHQ-28D) (рис. 5). Общий балл GHQ-28 (по Ликерту) снизился с $39,7 \pm 17,2$ в начале исследования до $29,7 \pm 14,3$ по окончании лечения Олатропилом ($p < 0,001$).

Применение Аминалона также влияет на общее психическое состояние пациентов с когнитивными нарушениями (рис. 6), что выявлено при использовании GHQ-28.

Препарат уменьшает выраженность соматоформных симптомов (GHQ-28A). Наблюдается также тенденция к уменьшению тревоги/бессонницы (GHQ-28B), социальной дисфункции (GHQ-28C) и проявлений депрессии (GHQ-28D). Общий балл GHQ-28 (по Ликерту) уменьшился с $41,3 \pm 7,3$ в начале исследования до $32,5 \pm 8,3$ в конце лечения Аминалоном ($p < 0,05$).

Влияние Пирацетама-Дарница на общее психическое состояние пациентов по GHQ-28 установить не удалось.

Таким образом, Олатропил положительно влияет на когнитивные функции, улучшая вербальное обучение и память, ускоряет темп сенсомоторных реакций, повышает концентрацию и устойчивость внимания, оптимизирует умственную деятельность. Препарат оказался эффектив-

ным для коррекции соматоформных и тревожных симптомов.

Применение Олатропила вызывает большой ноотропный эффект, усиливая когнитивные функции (RAVLT, таблицы Шульте), а также психотропный (преимущественно анксиолитический — GHQ-28B) и вегетостабилизирующий (GHQ-28A) эффекты, чем лечение Аминалоном. Последний также улучшает показатели RAVLT и GHQ-28, однако величина этих изменений, оцененная по t-тесту, значительно выше после лечения Олатропилом. Влияние Аминалона на показатели сенсомоторной координации и концентрации внимания выявить не удалось, в отличие от Олатропила, который улучшал эти показатели.

Влияние Олатропила на биоэлектрическую активность головного мозга

У пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС с когнитивными нарушениями выявлен высокий удельный вес низковольтной полиморфной ЭЭГ и дезорганизованного (с доминированием α -активности и высоким индексом патологической активности) типа ЭЭГ. Характерными особенностями ЭЭГ данной категории пациентов были: невысокий, низкий или очень низкий общий амплитудный уровень ЭЭГ; редукция или исчезновение α -активности; доминирование в спектре ЭЭГ δ - и β -активности; отсутствие в большинстве случаев реакции на внешние раздражители и функциональные пробы; часто наличие пароксизмальной активности — билатеральных разрядов медленных или полиритмичных волн амплитудой выше амплитуды основного ритма.

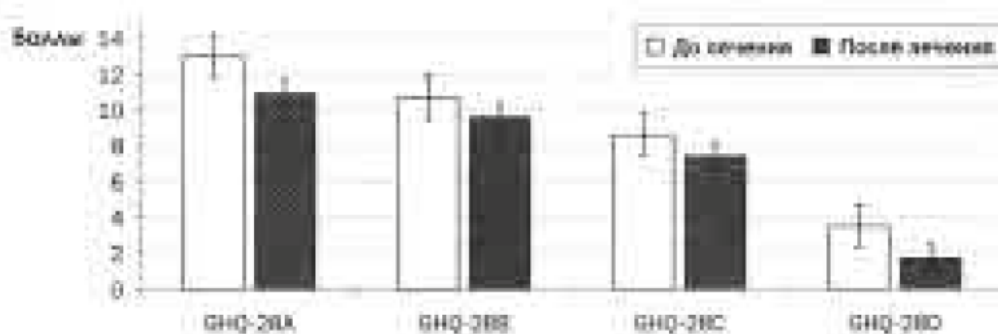


Рис. 5. Влияние Олатропила на общее психическое состояние пациентов ($p < 0,05$)

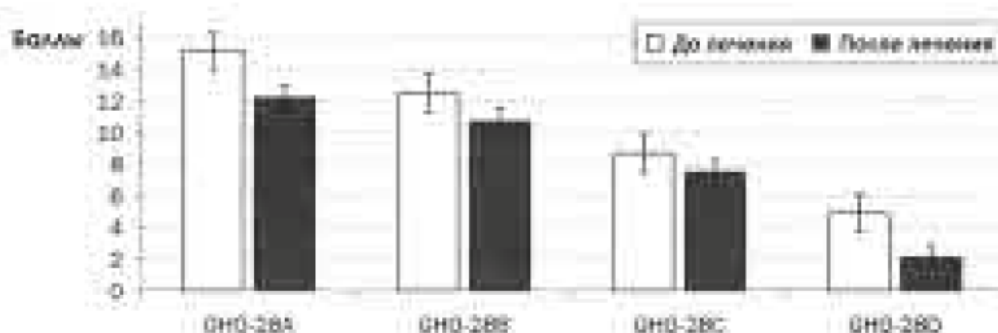


Рис. 6. Влияние Аминалона на общее психическое состояние пациентов ($p < 0,05$)

Применение Олатропила и Аминалона статистически достоверно не изменило паттерн клинической ЭЭГ за 28 дней лечения. В то же время, у ряда пациентов, принимавших Олатропил, прослежена некоторая тенденция к дезорганизации ритмов ЭЭГ с усилением пароксизмальной активности. Это может свидетельствовать об активирующем влиянии Олатропила на функциональное состояние центральной нервной системы, поэтому при назначении препарата следует учитывать потенциальный риск дезорганизации ЭЭГ и появления (или усиления) пароксизмальной активности на ЭЭГ. Данный факт важен для пациентов, имеющих в анамнезе пароксизмальные состояния или повышенную судорожную готовность головного мозга на ЭЭГ. Во время приема Олатропила рекомендуется мониторинг ЭЭГ.

Использование ЭЭГ позволило выявить влияние Олатропила и Аминалона на спектральный состав биоэлектрической активности головного мозга у данной категории больных. Олатропил достоверно уменьшает суммарную относительную спектральную мощность θ -диапазона и увеличивает суммарную абсолютную спектральную плотность β -диапазона. Этот эффект можно интерпретировать как реакцию функциональной перестройки кортико-лимбической системы и подкорковых образований головного мозга [6, 16, 19]. Из этого можно заключить, что Олатропил положительно влияет на биоэлектрическую активность головного мозга.

Результаты анализа топографического распределения эффекта лечения показали, что Олатропил достоверно уменьшает δ - и θ -мощность во всех регионах головного мозга. Значительно возрастает спектральная мощность α -активности во всех отведениях, несколько повышается β -мощность в правой височной и левой теменно-височной областях. Именно этими нейрофизиологическими эффектами Олатропила можно пояснить его ноотропный и психотропный эффекты.

Известно, что вследствие сосудисто-дисметаболических изменений в головном мозге уменьшается доминирующая частота биоэлектрической активности, особенно в затылочных отделах. Считается, что низкая доминирующая частота в затылочных отведениях 01 и 02 (меньше 8,0 Гц) является маркером органических изменений мозга. Под влиянием лечения Олатропилом доминирующая частота биоэлектрической активности головного мозга достоверно возрастает почти во всех стандартных отведениях, что может свидетельствовать об уменьшении дисметаболических нарушений в мозге, а, возможно, и об их обратном развитии.

Применение Аминалона также влияет на биоэлектрическую активность головного мозга. Под действием препарата достоверно снижается спектральная мощность δ -активности и увеличивается мощность α -активности, однако Олатропил оказывает более значительное влияние на биоэлектрическую активность головного мозга, чем Аминалон. Последний также улучшает показатели ЭЭГ, однако величи-

на этих изменений, оцененная по *t*-тесту, значительно выше после лечения Олатропилом.

Побочные эффекты лечения

Во всех группах пациентов применяемые препараты не вызвали угрожающих для жизни и здоровья эффектов.

Применение Олатропила не ассоциировано с возникновением нежелательных эффектов, превышающих по частоте или выраженности такие при лечении Аминалоном. Отмечены единичные случаи легкого дискомфорта в желудке, который проходил после приема препарата после еды. При использовании Пирацетама-Дарница часто наблюдались побочные эффекты, которые вызывали у пациентов значительный дискомфорт. Чаще всего это были боли в желудке сразу после приема препарата, тошнота, изжога, кожные аллергические реакции, ощущение жара, раздражительность, тревожность, колебания артериального давления.

Эти эффекты заставили 10 пациентов отказаться от дальнейшего приема препарата и выйти из исследования.

Таким образом, Олатропил является безопасным препаратом с хорошим профилем переносимости, который не отличается от профиля переносимости Аминалона.

ВЫВОДЫ

Применение Олатропила в капсулах по 0,375 г производства «Олайнфарм» оказывает положительный клинический эффект на психоневрологическое состояние пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС с когнитивными расстройствами.

Олатропил и Аминалон оказывают положительное влияние на когнитивные функции (улучшают вербальное обучение и память), а также эффективны для коррекции соматоформных и тревожных симптомов.

Принципиальным отличием Олатропила от Аминалона является ускорение темпа сенсомоторных реакций, повышение концентрации и устойчивости внимания, оптимизация умственной деятельности.

Олатропил имеет ноотропный, вегетостабилизирующий и анксиолитический эффекты, и его можно рекомендовать для лечения энцефалопатии с когнитивными, тревожными и вегетативными нарушениями.

Олатропил оказывает более выраженное активизирующее влияние на биоэлектрическую активность головного мозга, чем Аминалон. Однако при назначении Олатропила необходимо учитывать потенциальный риск дезорганизации ЭЭГ и появления пароксизмальной активности на ЭЭГ. Во время приема Олатропила рекомендуется мониторинг ЭЭГ.

Олатропил и Аминалон являются безопасными препаратами с хорошим профилем переносимости.

Эффективность Олатропила как ноотропного средства и хороший профиль безопасности и переносимости позволяют рекомендовать данный препарат для лечения пациентов с когнитивными расстройствами.

1. Бурлачук Л.Ф., Морозов С.М. Словарь-справочник по психологической диагностике.— К.: Наук, думка, 1989.— 200 с.
2. Верифікація органічного ураження головного мозку у віддалений період гострої променевої хвороби / К.М. Логановський, О.М. Коваленко, К.Л. Юр'єв та ін. // Укр. мед. часопис. — 2003. — Т. 6, № 38. — С 70—78.
3. Воронина Т.Д., Середнин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология — 1998. — Т. 61, № 4. — С. 3—9.
4. Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия / Под ред. Е.М. Бурцева. — М.: Nycomed, 2000. — 53 с.
5. Здоренко Л.Л. Характеристика психічної працездатності в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС: Автореф. дис. канд. мед. наук / Науковий центр радіаційної медицини АМН України. — К., 2002. — 189 с.
6. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). — 2-е Изд., исправ. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 368 с.
7. Ковалёв Г.В. Ноотропные средства. — Волгоград, 1990. — 368 с.
8. Логановский К.Н. Нейрофизиологические основы формирования экзогенно-органических церебральных нарушений после воздействия ионизирующих излучений // Журн. психиатр, мед. психол. — 2001. — Т. 1, № 8. — С. 70—75.
9. «Малі дози» іонізуючого опромінення і нейропсихіатричні ефекти: огляд сучасних доказів / К.М. Логановський, К.Ю. Антипчук, М.О. Бомко та ін. // Журн. практичного лікаря. — 2005. — № 4. — С. 19—29.
10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). — Женева, ВОЗ, 1995 — С. 317.
11. Применение комплексных вазоактивных и ноотропных препаратов для лечения органических психических расстройств у пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / К.Н. Логановский, Н.Ю. Чупровская, Е.Ю. Антипчук и др. // Матер. науч.-практ. конф. с международным участием «Возрастная нейропсихология и нейропсихиатрия» (Киев, 19 февраля 2007 г.). — К., 2007. — С. 73—74.
12. Руденко А.Ю., Башкірова Л.М., Корженевський Л.В. До питання про класифікацію, клініку та перебіг ранніх форм цереброваскулярних захворювань // Укр. мед. часопис. — 2003. — Вип. 35, № 3. — С. 54—60.
13. Румянцева Г.М. Психосоматические и соматопсихические аспекты развития психических нарушений у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Int. J. Rad. Med. — 2003. — Vol. 5, № 1—2. — P. 139—145.
14. Эффект ГАМК и пирацетам на фосфорилирование митохондриальной АДФ при экспериментальной гипоксизии // О.П. Сотский, В.П. Акопян, Л.Г. Жамгарян, А.Г. Жамгарян // Вопр. мед. хим. — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 485—489.
15. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте // Неврол. журн. — 2004. — Т. 9, № 1. — С. 4—8.
16. A population study on irritable bowel syndrome and mental health / E. Osterberg, L. Blomquist, I. Krakau et al. // Scand. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 35, N 3. — P. 264—268.
17. Geffen G.M., Butterworth R, Geffen LB. Test-retest reliability of a new form of the Auditory Verbal Learning Test (AVLT) // Arch. Clin. Neuropsychol. — 1994. — Vol. 9, N 4. — P. 303—316.
18. Goldberg D. The General Health Questionnaire: GHQ-28. London: NFER-Nelson, 1981. — 89 p.
19. Loganovsky K.N., Yuryev K.L. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 2: quantitative EEG analysis in patients who had Acute Radiation Sickness // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 2004. — Vol. 16, N 1. — P. 70—82.
20. Manfred W. Cognition-enhancing (nootropic) drugs // Brain mechanisms and psychotropic drugs. Chapter 13. — Boca Raton; New York; London; Tokyo: CRC Press, 1996, — P. 239—257
21. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique // Arch. Psychol. — 1941. — Vol. 28. — R 286—340.
22. Schmidt M. Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook (RAVLT). — Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc., 1997. — 125 p.
23. The validity of two versions of the GHQ in the WHO study of mental illness in general health care / D.R Goldberg, R. Gater, N. Sartorius et al. // Psychol. Med. — 1997. — Vol. 27, N 1. — P. 191—197.

Г.М. КУШНИР, А. А. МИКЛЯЕВ

КОМБИНАЦИЯ НООТРОПОВ В ЛЕЧЕНИИ РАННЕЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Крымский государственный медицинский университет (г.Симферополь)

Препараты, влияющие на метаболизм и процессы пластичности нервной ткани, занимают одно из наиболее важных мест в терапии заболеваний нервной системы. В последние годы применение препаратов, влияющих на метаболизм, рассматривается как наиболее перспективное направление в лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, посттравматических изменений нервной системы, демиелинизирующих и других заболеваний.

По данным ВОЗ, свыше 30% населения земного шара принимает те или иные нейропсихотропные средства, а если принимать во внимание только страны Европейского Союза и Северной Америки, то данный показатель достигает 45—50 % [2].

Одной из наиболее интересных и привлекающих внимание групп нейрофармакологических средств являются ноотропы. Согласно определению ВОЗ, ноотропы — это средства, оказывающие прямое активирующее влияние на обучение, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к агрессивным воздействиям — гипоксии, травмам, интоксикациям [2].

Механизм действия ноотропов связан с их холинергическим и антихолинэстеразным эффектом, ингибированием каскада патобиохимических реакций, которые ведут к гибели нейрона по механизмам некроза и апоптоза, действием препаратов на энергетические процессы мозга, улучшением кровообращения мозга путем реализации защитного воздействия на сосудистую стенку (улучшение метаболизма клеток эндотелия), уменьшение вязкости крови [2,4].

Таким образом, определяется широчайший спектр показаний к применению данных препаратов — это и острые сосудистые состояния, хроническая цереброваскулярная патология, когнитивные нарушения, посттравматические синдромы. Но не только наличие заболевания является показанием к применению препаратов данного класса. Благодаря выраженному нейропротективному действию, их можно использовать в качестве профилактических средств при состоянии хронического стресса (синдром менеджера) и при физиологических процессах старения.

Благодаря перечисленным преимуществам ноотропов, они на данный момент являются одним из наиболее активно применяющихся классов препаратов. Кроме этого, в большинстве случаев эти препараты не относятся к классу рецептурных, и пациенты могут самостоятельно покупать и принимать их без назначения врача с профилактической целью.

Среди ноотропов выделяют истинные ноотропы и препараты смешанного типа с широким спектром эффектов (к которым можно отнести и вазоактивные препараты).

Наиболее изученным классическим ноотропом является пирацетам (циклическое производное γ -аминомасляной кислоты). История его изучения берет свое начало с 1963 года, но и сегодня нельзя сказать, что раскрыты все его эффекты и механизмы действия. Именно пирацетам, по сравнению с другими ноотропами, обладает максимальной широтой фармакологического спектра ноотропной активности, что имеет своим следствием исключительное многообразие его клинического применения. В основе фармакологических эффектов пирацетама лежит его антигипоксическое, антиоксидантное, нейропротективное действие, влияние на мозговую гемодинамику и сосудистую стенку, нейромедиаторный и нейромодуляторный эффекты [2]. Основой его вазотропных средств является локальное воздействие на сосудистую стенку и реологические свойства крови. Следует отметить и наличие у пирацетама стимулирующего действия на ЦНС. С одной стороны, это чрезвычайно полезно, но с другой — причина развития его наиболее частых побочных эффектов — повышенной возбудимости, раздражительности, беспокойства, агрессии, нарушений сна.

Кроме препаратов из группы пирацетамов довольно часто используются вещества, влияющие на систему ГАМК, и в частности аминалон. Наиболее значимыми эффектами данного препарата следует назвать антигипоксический, нейрометаболический, мягкий транквилизирующий. Препарат наиболее эффективен при комплексной терапии хронических нарушений мозгового кровообращения, последствий травматических или инфекционных заболеваний ЦНС. При этом следует отметить высокий уровень безопасности при длительном применении.

Учитывая сходные и различные эффекты этих двух веществ целесообразно их совместное применение, которое дает возможность нивелировать побочные эффекты друг друга, потенцировать положительное действие и позволяет без снижения эффективности уменьшить терапевтическую дозу лекарства.

Комбинацией этих двух лекарственных препаратов является препарат с коммерческим названием ОЛАТРОПИЛ фирмы OlainFarm. В одной капсуле препарата содержится 125 мг аминалона и 250 мг пирацетама. Рекомендуемая суточная доза — 1 капсула 3—4 раза в день, т. е. 375—500 мг аминалона и

750 — 1000 мг пирасетама в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 6 капсул в сутки. Курс лечения составляет не менее 2 месяцев.

С точки зрения применения в общемедицинской практике интересно нейропрофилактическое действие препарата Олатропил. Как известно, профилактика в итоге оказывается дешевле и эффективнее лечения развившегося заболевания. В связи с этим целью нашего исследования являлась оценка эффективности действия комбинации пирасетам + аминалон у лиц молодого возраста с начальной цереброваскулярной патологией.

Под нашим наблюдением находился 21 пациент с дисциркуляторной энцефалопатией первой стадии. В основе заболевания была артериальная гипертензия (мягкая и умеренная). Средний возраст составил $47,2 \pm 3,4$ года (от 43 до 55 лет). Мужчин — 9 человек (43 %), женщин — 12 человек (57 %). Большую часть пациентов составили лица умственного труда. Критерием исключения из исследования были тяжелая сопутствующая соматическая патология, высокая артериальная гипертензия, тяжелая диссомния, психиатрическая патология, эпилепсия, коронарная недостаточность.

Диагноз дисциркуляторная энцефалопатия первой стадии ставился согласно общепринятым критериям [8]. Больным проводилось комплексное обследование, включавшее общеклиническое, неврологическое исследование, определение когнитивного (шкала MMSE) [9], эмоционального (шкала депрессии Бека и шкала тревожности Спилбергера — Ханина) [1, 5], исходного вегетативного статусов (опросники А. М. Вейна) [6] и тестирование по шкале САН (самочувствие, активность, настроение).

Учитывая относительно молодой возраст больных, отсутствие у них серьезной сопутствующей патологии, низкую приверженность пациентов к длительному применению медикаментозных средств, решено было использовать препарат в максимальной рекомендованной дозе — по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении вдвое меньшего срока, чем рекомендованный — 1 месяц. Во избежание развития побочных явлений связанных со стимулирующим действием пирасетама, последний прием препарата назначался не позже 18 часов. Это позволило избежать развития нарушений сна у пациентов.

Досрочных отказов от приема препарата не было. Все больные принимали препарат в указанной дозе. Побочных явлений зафиксировано не было. По оценке больных время появления эффекта от приема препарата в среднем составляло около 2 недель.

Жалобы больных оценивались по 10-балльной визуальной аналоговой шкале [3]. Основными жалобами являлись головокружение преимущественно несистемного характера и головная боль двух типов: головная боль напряжения (давящая, ноющая, преимущественно во второй половине дня, проходящая при перемене вида деятельности, при умеренной физической нагрузке на свежем воздухе), и головная боль вследствие затруднения венозного от-

тока из полости черепа (утренняя, тупая, ощущение тяжести в голове», чаще затылочной локализации, могла сопровождаться легкой тошнотой, облегчала состояние больных чашка крепко заваренного кофе по утрам или кофеинсодержащие анальгетики).

Было выявлено достоверное уменьшение интенсивности жалоб больных после проведения курса терапии, при этом наибольший эффект препарат оказывал в купировании головной боли (рис. 1).

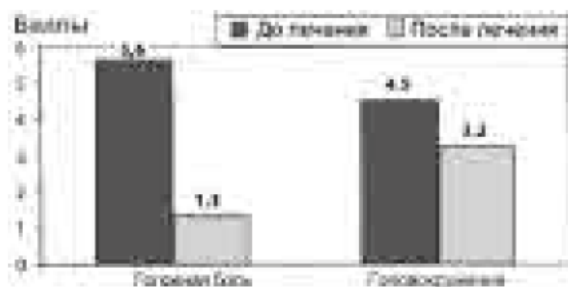


Рис. 1. Динамика жалоб больных в процессе лечения

Влияние препарата на головную боль напряжения легко объяснимо, если вспомнить, что одной из главных причин ее формирования является возникающее у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией нарушение метаболизма в нейроне и, как следствие, снижение когнитивных функций и ухудшение работоспособности, способности к обучению, снижению адаптационных возможностей человека и т. д., что влечет за собой расстройство настроения и эмоциональной сферы [3].

Действие препарата на головную боль, связанную с затруднением венозного оттока из полости черепа, что часто встречается при дисциркуляторной энцефалопатии, объяснить сложнее. По всей видимости это связано с вазотропным действием препарата. При улучшении кровообращения микроциркуляторного русла происходит рефлекторное понижение давления в венозных сосудах черепа и, соответственно, облегчение венозного оттока [7].

Также под влиянием терапии достоверно улучшились когнитивные функции и снизился уровень депрессии, отмечено уменьшение уровней реактивной и личностной тревожности (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей когнитивного и эмоционального статуса в процессе проведения лечения (баллы)

Показатель	До лечения	После лечения
MMSE	25,9 ± 1,1	29,3 ± 1,0*
Депрессия (шкала Бека)	14,6 ± 2,2	6,4 ± 1,9*
Реактивная тревожность (шкала Спилбергера — Ханина)	35,5 ± 2,3	27,0 ± 2,2*
Личностная тревожность (шкала Спилбергера — Ханина)	54,4 ± 3,0	45,1 ± 2,9*

Примечание: * — разница достоверна ($p < 0,05$)

Улучшение когнитивных функций произошло за счет специфического действия препарата. Уменьшение уровня тревожности связано с умеренным транквилизирующим действием аминалона. Пирацетам не обладает антидепрессивным действием и снижение уровня депрессии можно объяснить с позиции стимулирующего действия препарата, что косвенно подтверждается данными опросника САН (табл. 2).

Таблица 2
Динамика показателей опросника САН (самочувствие, активность, настроение) до и после курса лечения (баллы)

Показатель	До лечения	После лечения
Самочувствие	4,0 ± 0,5	5,5 ± 0,4
Активность	1,8 ± 0,6	4,1 ± 0,8*
Настроение	4,7 ± 0,6	6,0 ± 0,9

Примечание: * — разница достоверна ($p < 0,05$)

Как видно из результатов этого теста, наибольшее влияние Олатропил оказывает на показатель активности человека, влияние на собственно настроение выражено меньше.

Оценка вегетостабилизирующего действия препарата проводилась по опросникам А.М. Вейна для пациента и для врача (рис. 2).

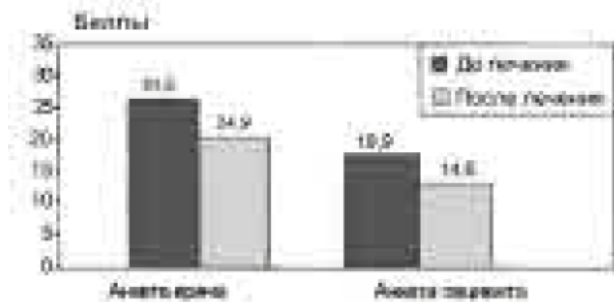


Рис. 2. Динамика показателей вегетативного статуса до и после проведения лечения (баллы)

Отмечено достоверное уменьшение выраженности синдрома вегетативной дисфункции у пациентов после окончания приема препарата. Это можно объяснить вегетостабилизирующим действием аминалона, а также нормализацией функционирования гипоталамической области вследствие улучшения кровообращения.

Исходя из данных, полученных в результате исследования, можно оценить эффективность применения препарата Олатропил с нескольких позиций.

1. Эффективность и широта терапевтического спектра. Препарат оказывает выраженный эффект не только на когнитивные функции, но и на состояние эмоционального статуса, обладает вазотропным и вегетостабилизирующим действием
2. Безопасность. За время наблюдения не было зарегистрировано никаких побочных эффектов. Медикаментозные составляющие Олатропила имеют длительную историю исследований и испытаний, доказанную безопасность применения.
3. Дозировка. Препарат применялся в дозе, приближенной к максимальной без проявления эффектов передозировки, развития побочных эффектов. Это позволило сократить длительность курса приема, что благоприятно сказывается на приверженности пациента лечению.
4. Приверженность пациента лечению. Отмечалась высокая приверженность пациентов лечению данным препаратом. Ни один из обследованных не прекратил лечение раньше срока. Общая субъективная оценка эффекта терапии колебалась от хорошей до отличной.
5. Экономическая доступность. В наших условиях этот фактор зачастую становится самым важным. Следует отметить доступную цену препарата и наличие его в широкой аптечной сети.

1. Бевз И. А. Шкалы для оценки тревоги. — М.: Пресса-1, 1999. — Вып. 2. — 126 с.
2. Бурчинский С. Г. Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств: Метод, реком. — Киев, 2006. — 21с.
3. Вейн А. М. Болевые синдромы в неврологической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — 386 с.
4. Гусев Е. И., Никифоров А. С, Гехт А. Б. Лекарственные средства в неврологической клинике: Руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 416 с.
5. Депрессия в неврологической практике: (клиника, диагностика, лечение) / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, В. Л. Голубев, Г. М. Дюкова. — М.: МАИ, 2002. — 160 с.
6. Заболевания вегетативной нервной системы / Под ред. А.М. Вейна. — М. 1991. — 631 с.
7. Мчедпишвили Г. И. Функция сосудистых механизмов головного мозга. — Л.: Наука. 1968. — С. 9 — 161.
8. Яхно Н. Н, Дамулин И. В. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // Рус. мед. журнал. — 1999. — № 5. — С. 3—7.
9. Folstein M., Folstein S., Mchugh R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinical // J. Psychiat. Rres. — 1975. — Vol. 12. — P. 189—198.

С.Г.БУРЧИНСЬКИЙ

РИЗИКИ НООТРОПНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ ЗАПОБІГАННЯ

Інститут геронтології АМН України, м. Київ

Прогрес сучасної фармакології та клінічної медицини значною мірою визначається відкриттям нових біологічно активних речовин. Особливо інтенсивно цей процес розвивається в галузі нейро— та психофармакології, що, перш за все, є пов'язаним з подальшою актуалізацією нервової та психічної патології, як однієї з провідних причин захворюваності, інвалідизації та смертності населення, особливо в розвинутих країнах. Тому стає зрозумілою підвищена увага фармакологів і клініцистів до розробки та впровадження в практику нових ефективних і безпечних препаратів для застосування в неврології та психіатрії.

До найбільш загальних критеріїв оптимальності лікарського засобу, для застосування в неврологічній практиці, слід віднести:

- 1) ефективність та широта терапевтичного спектру (можливість та доцільність застосування за різних форм патології);
- 2) безпечність (у неврологічному та соматичному плані);
- 3) широта дозового діапазону, тобто, розриву між мінімальною терапевтичною та мінімальною токсичною дозою (можливість застосування у вигляді різних дозових схем і курсів, «ударної» та «підтримуючої» терапії);
- 4) мінімальний потенціал міжлікарської взаємодії (можливість застосування як у вигляді монотерапії, так і в рамках комбінованої фармакотерапевтичної стратегії);
- 5) економічна доступність.

Незважаючи на те, що критерій безпечності згадується в даному переліку лише один раз, він фактично є основою забезпечення і таких критеріїв як: «широта дозового діапазону» та «мінімальний потенціал міжлікарської взаємодії». Таким чином, більша частина критеріїв оптимальності нейротропного засобу визначається характеристиками його безпечності.

До «класичних» складових поняття «безпечність» у фармакології, що є «кінцевими точками» (end-point) багатьох масштабних клінічних випробувань, перш за все, слід віднести такі:

- 1) відсутність або мінімальна вираженість побічних ефектів;
- 2) відсутність серйозних побічних ефектів.

Не менш значущими характеристиками в даному випадку слугують і такі критерії як: а) відсутність у препарату активних метаболітів; б) відсутність перехресної міжлікарської взаємодії з найчастіше

застосовуваними препаратами нейро— та соматотропного типу дії в рамках поліпрагмазії, практично невідворотною в неврології. Тому цілком природним є намагання практичних лікарів у всьому світі застосовувати максимально безпечні групи нейротропних засобів, нерідко навіть ціною певного зниження ефективності лікування. З іншого боку, результатом спроб оптимізації фармакотерапії неврологічних захворювань стало створення комбінованих лікарських засобів, що містять у своєму складі два та більше компонентів з різним механізмом дії, по-різному впливають на патогенез і клінічні прояви конкретних форм патології, з метою мінімізації поліпрагмазії та зменшення ризику міжлікарської взаємодії. Однак, при цьому клініцисти зіткнулися з двома небажаними феноменами:

- 1) виявлення нових, неочікуваних побічних ефектів у, здавалося б, добре відомих лікарських засобів, що десятиріччями застосовуються в практиці — перш за все, за рахунок патоморфозу клінічної картини багатьох захворювань, підвищення резистентності до фармакотерапії, наявності багато в чому ще не дослідженої взаємодії лікарських препаратів з різними екологічними факторами тощо;
- 2) виявлення у низці випадків серйозних ризиків при застосуванні комбінованих лікарських засобів, незважаючи на бездоганне теоретичне обґрунтування доцільності поєднання й сумісності їх компонентів.

Таким чином, проблема безпечності нейрофармакотерапії висунулася на перший план як для фармакологів, так і для клініцистів, і змусила звернути серйозну увагу на можливі ризики при призначенні засобів зазначеного типу дії.

Серед нейро— та психофармакологічних засобів, що привертають до себе підвищену увагу фармакологів, є група ноотропів.

Головною, принциповою особливістю дії цих засобів можна назвати вплив на біохімічні процеси, що лежать в основі реалізації інтелектуально-мнестичних функцій, тобто регуляції пізнавальних процесів, навчання, пам'яті — основи вищої нервової діяльності людини.

Крім того, серед фармакологічних ефектів ноотропів одне з чільних місць посідає церебропротекторна та стрес-протекторна дія, що визначає доцільність їх застосування, за певних умов, у здорових осіб, в якості інструментів фармакопрофілактики. Внаслідок цього, широта показань до застосування

ноотропів є значно більшою, ніж аналогічні показання для всіх інших нейротропних засобів.

Згідно з загальноприйнятою думкою, ноотропи є однією з найбільш безпечних груп препаратів не тільки серед нейротропних засобів, але й у фармакотерапії в цілому. Сприятливі фармакокінетичні параметри, мінімальна вираженість міжлікарської взаємодії, обмежена кількість побічних ефектів та незначна кількість серйозних побічних ефектів, безрецептурна форма відпуску для багатьох їх представників — все це призвело до виключно широкого застосування ноотропних засобів, але при цьому — нерідко до безсистемного, необгрунтованого і неконтрольованого їх прийому. Однак, як виявилось, ставлення до ноотропів як до препаратів типу вітамінів і рослинних сиропів, від «усіх хвороб відразу» — в тому числі й від головного болю, запаморочення, сонливості або безсоння, депресії, тривоги тощо — має серйозні ризики.

Аксіомами для практичного лікаря мають стати такі положення:

- 1) призначення ноотропів має здійснюватися тільки при чітко встановленому діагнозі та за конкретними показаннями;
- 2) необхідність суворого дотримання курсового та добового дозових режимів;
- 3) необхідність ретельного врахування можливого несприятливого поєднання різних препаратів при супутньому прийомі;
- 4) необхідність врахування фактору віку хворого та наявності супутньої патології;
- 5) максимально можливе зменшення вимушеної поліпрагмазії.

Якщо дотримання перших чотирьох пунктів оптимізації ноотропної фармакотерапії визначається знаннями та досвідом лікаря, то реалізація останньої вимоги значною мірою залежить від можливості вибору ноотропного засобу з максимально комплексним механізмом дії, що поєднує високу ефективність та безпечність, особливо при тривалому застосуванні.

Результатом спроб оптимізації ноотропної фармакотерапії стало створення комбінованих лікарських засобів, що містять у своєму складі два та більше компонентів з різним механізмом дії, по-різному впливають на патогенез і клінічні прояви конкретних форм патології, та, як правило, складаються з інгредієнтів власне ноотропного та вазотропного типу дії.

До основних переваг зазначених комбінованих препаратів належать:

- 1) можливість застосування доведених стандартних ефективних поєднань біологічно активних речовин, у рамках однієї лікарської форми (спрощення процедури вибору лікарського засобу для практичного лікаря);
- 2) скорочення вимушеної поліпрагмазії при зберіганні або підвищенні ефективності лікування;
- 3) покращання комплайєнсу (зручність застосування для хворого та лікаря);

- 4) підвищення економічної доступності лікування.

В цілому, комбіновані ноотропні засоби, останніми роками, набули широкої популярності в усьому світі, й вітчизняна клінічна практика не є винятком. У той самий час, при детальному розгляді виявляється, що номенклатура подібних засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку не відрізняється особливою різноманітністю. Найпопулярнішим поєднанням ноотропного та вазотропного компонентів, у рамках одного препарату, стала комбінація пірацетаму (0,4 г) та цинаризину (0,25 г). Само по собі подібне поєднання уявляється цілком доцільним. Важливо, однак, враховуючи масовий характер призначення аналогічних засобів, чітко визначити сферу їх застосування та потенційний ризик, що виникає в даному випадку. Останній є пов'язаним з вельми серйозним ускладненням, що відмічається при прийомі цинаризину — розвитком синдрому лікарського паркінсонізму, на чому слід зупинитися детальніше.

Згідно з сучасними даними, цинаризин — індукований паркінсонізм складає до 43 % всіх випадків лікарського паркінсонізму [9], що дозволяє стверджувати про найбільший внесок цинаризину в розвиток зазначеної тяжкої форми патології серед усіх лікарських засобів, здатних викликати екстрапірамідну недостатність. Важливо підкреслити, що даний феномен має чітко виражений вік-залежний характер. Чим старше пацієнт, тим більш ймовірним у нього є розвиток проявів паркінсонізму, в результаті прийому цинаризину [14]. Зазначене ускладнення є безпосередньо пов'язаним з дозою препарату та з тривалістю лікування [10]. Симптоми екстрапірамідної недостатності того або іншого ступеню вираженості відмічалися в 75-100 % пацієнтів віком 60-65 років і старше, в терміни від 1 місяця до 1 року після початку прийому цинаризину [6, 14]. Клінічними особливостями цинаризин-індукованого паркінсонізму є переважання симптому тремору (на відміну від хвороби Паркінсона, де на початковій стадії захворювання домінують акінезія та ригідність), а також несприятливі прогностичні характеристики (збереження екстрапірамідної симптоматики протягом принаймні 7 років після виникнення перших проявів) [9, 12].

Механізми розвитку даного ускладнення, вочевидь, є пов'язаними із здатністю цинаризину блокувати дофамінові рецептори в нігростриатній системі, а також знижувати активність тирозин-гідроксилази — ключового ферменту біосинтезу дофаміну [13], тобто стимулювати основні механізми старіння мозку, що прямо визначають частоту екстрапірамідної патології з віком [4]. Вочевидь, з цими самими властивостями цинаризину є пов'язаним і суттєве погіршення клінічного стану пацієнтів з хворобою Паркінсона, після прийому даного препарату [9].

Крім того, цинаризин також володіє властивістю провокувати розвиток депресій [10], що може визначитися наявними у цього засобу антидофамі-

нергічними та антисеротонінергічними властивостями [8].

Нарешті, наявність у цинаризину антигістамінних властивостей має своїм наслідком можливість розвитку седативного ефекту та загальмованості, що обмежує при його прийомі можливість керувати транспортними засобами та працювати з приладами. Даний ефект потенціюється при супутньому прийомі алкоголю, снодійних та інших нейротропних засобів. Все зазначене вище може суттєво впливати на повноцінну реалізацію соціальної функції пацієнтів — роботу, навчання, та на звичний ритм життя.

Таким чином, цинаризин, незважаючи на свої позитивні вазотропні ефекти, є потенційно вельми небезпечним засобом, враховуючи частоту та серйозність побічних ефектів, які він може викликати. Це є особливо важливим у зв'язку з тим, що даний препарат призначається якраз переважно особам похилого та старечого віку, за різних форм хронічної цереброваскулярної недостатності, судинної деменції тощо, які потребують довготривалої багатокурсової терапії.

Дещо окремо від розглянутих засобів стоїть комбінація пірацетаму та тіотриазоліну. Новим тут є включення до складу препарату тіотриазоліну — гепато— і кардіопротектора, що володіє протиішемічним, мембраностабілізуючим і антиоксидантним ефектами. За рахунок даного компоненту реалізується захисна дія препарату на клітинні структури, за умов ішемії та гіпоксії, в тому числі й нейронів головного мозку. Разом з тим, слід звернути увагу на те, що тіотриазолін не є специфічним нейротропним засобом, тому його вплив на нейрометаболічні процеси в мозку слід визнати неселективним. У зв'язку з цим, питання про наявність у зазначеної комбінації особливого спрямованого нейротропного ефекту, відмінного від відомих ефектів самого пірацетаму, залишається відкритим. Крім того, такий лікарський засіб володіє певним потенціалом міжлікарської взаємодії, потенціюючи дію антидепресантів, антиангінальних засобів, непрямих антикоагулянтів, що суттєво знижує прогнозованість результатів лікування, за наявності супутньої кардіологічної патології або депресивних розладів.

У зв'язку з вищерозглянутим, являє інтерес проаналізувати доцільність та клінічний досвід застосування одного з найбільш перспективних у цьому плані комбінованих засобів — препарат Олатропіл.

Олатропіл являє собою іноваційний комбінований ноотропний препарат, що містить в одній лікарській формі (капсулі) двох «істинних» ноотропів — пірацетаму (0,25 г) і аміналону (0,125 г), тобто є першим «істинно ноотропним» комбінованим препаратом. Основною ідеєю при його створенні послугувала можливість одночасної реалізації комплексу багатосторонніх і різноманітних ефектів стосовно ЦНС, властивих як пірацетаму, так і аміналону, що досягається, однак, за рахунок принципово різних механізмів дії цих двох засобів. Ідея поєднан-

ня в одній лікарській формі пірацетаму і аміналону дозволяє реалізувати такі переваги:

- 1) можливість зменшення дози кожного з інгредієнтів, порівняно з їх стандартним дозуванням у рамках монотерапії, при досягненні еквівалентного ефекту (підвищення безпечності лікування);
- 2) можливість розширення терапевтичного спектру та показань до застосування, порівняно з монотерапією;
- 3) зменшення поліпрагмазії;
- 4) спрощення дозового режиму та оптимізація комплайенсу;
- 5) підвищення економічної доступності лікування [2].

Пірацетам — родоначальник та «золотий стандарт» ноотропної фармакотерапії — володіє максимальною широтою та різноманітністю механізмів дії. Пірацетаму є властивими:

- 1) інтегральний нейрометаболічний ефект;
- 2) модулюючий вплив на більшість нейромедіаторних систем мозку — нормалізація нейромедіаторного балансу.
- 3) непряма вазотропна дія [1, 3, 11].

Аміналон — суміщає нейромедіаторну (ГАМК— та холінергічну) та нейро-метаболічну дію, володіє комплексним ноотропним, психотропним (седативним, м'яким психостимулюючим) та певним анальгетичним ефектами [7].

У підсумку, пірацетам і аміналон мають різні, але взаємодоповнюючі клініко-фармакологічні ефекти, що виходять далеко за межі, власне, ноотропної дії.

Пірацетам, володіючи, перш за все, потужними нейрометаболічними ефектами, сприяє нормалізації обмінних процесів у нейронах, за рахунок підвищення стійкості клітин мозку до гіпоксії, а також впливаючи на холін— і пептидергічні нейромедіаторні процеси. Аміналон, у свою чергу, є, перш за все, засобом нейромедіаторного типу дії, який через свою ГАМК-ергічну дію не тільки проявляє психотропні ефекти, але й також чинить позитивний вплив на нейрометаболічні процеси. Таким чином, пірацетам і аміналон, діючи на ЦНС через принципово різні механізми, разом з тим виявляють виражений синергізм щодо своїх кінцевих ефектів, а саме — покращання обміну речовин у нервових клітинах, нормалізація нейромедіаторного дисбалансу, підвищення адаптаційно-компенсаторного потенціалу ЦНС. Зазначена синергічна дія є дуже важливою перевагою Олатропілу як перед монопрепаратами ноотропів та вазотропів, так і перед наявними комбінованими лікарськими засобами такого роду.

З точки зору безпечності ноотропної фармакотерапії, важливими перевагами Олатропілу є:

- 1) зниження дози пірацетаму, порівняно з його монопрепаратами, при збереженні рівної ефективності. Таким чином, Олатропіл вигідно відрізняється як від високодозових монопрепаратів пірацетаму, так і від комбінації пірацетам + цинаризин;

- 2) можливість корекції, за рахунок ГАМК-ергічного компоненту, дії аміналоу, небажаного у цілій низці випадків надмірного збуджуючого ефекту пірацетаму (порушення сну, роздратованість тощо);
- 3) відсутність, у більшості випадків, необхідності додаткового призначення: а) анксиолітиків — за наявності супутніх симптомів тривожності, хвилювання, психоемоційної лабільності; б) вазотропних препаратів — за наявності цереброваскулярних порушень легкого або помірного ступеню.

Таким чином, Олатропіл відповідає всім сучасним вимогам до безпечності ноотропних засобів, у поєднанні з високою ефективністю препарату, виявленою в неврологічній практиці [5]. За рахунок більш широкого клініко-фармакологічного спектру дії, ніж у конвенційних «істинних ноотропів», Олатропіл дозволяє реалізувати якісно іншу стратегію ноотропної фармакотерапії, порівняно з існуючими такого роду засобами, дозволяє розширити та вдосконалити методологію та методіку клінічного застосування ноотропів.

1. Бурчинский С.Г. // Журн. практ. лікаря. — 2002. — №3. — С. 71-75.
2. Бурчинский С.Г. // Мед. перспективи. — 2006. — №4. — С. 53-56.
3. Бурчинский С.Г. // Укр. вісн. психоневрол. — 2006. — Т.14, вип.3. — С. 59-63.
4. Старение мозга // Под ред. В.В.Фролькиса. — Л.: Наука, 1991. — 277с.
5. Ярош О.К., Дудко О.Т., Громов Л.О. // Клін. фармація. — 2005. — №1. — С. 12-17.
6. Capella D. // Brit. Med. J. — 1988. — V.297. — P. 722-723.
7. Ellergast J.P. // In: Brain neurophysiology. — Chicago: Illinois Univ. Press, 2000. — P. 497-530.
8. Garcia-Ruiz P.J., Mena M.A., Penafiel N. et al. // Clin. Neuropharmacol. — 1992. — V.15. — P. 152-154.
9. Marti-Masso J.F., Poza J.J. // Mov. Disord. — 1998. — V.13. — P. 453-456.
10. Micheli F., Pardo M.F., Gatto M. et al. // Neurology — 1987. — V.37. — P. 881-884.
11. Muller W.E., Eckert G.P., Eckert A. // Pharmacopsychiatry. — 1999. — V.32, suppl.1. — P. 2-9.
12. Negrotti A., Calzetti S. // Mov. Disord. — 1997. — V.12. — P. 107-110.
13. Takeda M., Kono T., Kitai S.T. // Brain Res. — 1992. — V.590. — P. 311-315.
14. WHO information. Calcium channel blockers and Parkinson's disease // DRUGINFORM. — 2002. — V.23, №4. — P. 27-29.

С. Г. Бурчинский

РИСКИ НООТРОПНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ

В статье рассмотрены проблемы безопасного применения комбинированных ноотропных средств в клинической неврологии. Особое внимание уделено новому комбинированному препарату Олатропил, его механизмам действия, клиническим преимуществам, безопасности и сфере практического применения. Обоснована целесообразность широкого назначения Олатропила при разнообразных формах неврологической патологии.

S.G. Burchinsky

RISKS OF NOOTROPIC PHARMACOTHERAPY AND POSSIBILITIES OF ITS PREVENTION

In the paper a problems of safe use of combined nootropic drugs in clinical neurology have been analyzed. A main attention paid to new combined drug — Olatropil, its mechanisms of action, clinical advantages, safety, and sphere of practical use. Expediency of wide administration of Olatropil in different forms of neurological pathology has been grounded.

Е. А. СТАТИНОВА, С. В. СЕЛЕЗНЕВА

КОМБИНИРОВАННАЯ НООТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (г. Донецк)

Проблема когнитивных нарушений актуальна в современной неврологии. Когнитивные нарушения являются основополагающим неврологическим симптомом, важным для топической и нозологической диагностики заболеваний нервной системы, а также соматоневрологических синдромов. Когнитивные нарушения являются одним из центральных проявлений цереброваскулярного процесса, а также и мерой его тяжести.

Под когнитивными (познавательными) функциями принято понимать сложноорганизованные функции головного мозга, такие как внимание, память, гнозис, праксис, речь, мышление [1]. Когнитивные функции формируются в результате интегрированной взаимодействия разных отделов головного мозга. Как известно, ведущую роль в формировании когнитивных нарушений при сосудистой мозговой недостаточности играет разобщение лобных долей и подкорковых образований, что приводит к возникновению вторичной дисфункции лобных долей головного мозга. Лобные доли имеют существенное значение в когнитивной деятельности. Согласно теории Лурия А. Р. каждый отдел головного мозга вносит свой специфический вклад в формирование когнитивных функций [2].

Согласно классификации основных причин когнитивных нарушений (Захаров В. В.) сосудистые заболевания головного мозга стоят на втором месте после нейродегенеративных заболеваний [3]. Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) — одна из основных причин нарушений когнитивных и двигательных функций.

Основными проявлениями ДЭ являются нарушения когнитивных функций, аффективные расстройства, полиморфные двигательные нарушения, включающие пирамидные, экстрапирамидные и мозжечковые расстройства, псевдобульбарные и вестибулярные нарушения [4]. Больные с ДЭ акцентируют внимание на субъективных проявлениях, таких как головная боль, головокружение, шум в ушах, быстрая утомляемость, но ядром клинической картины ДЭ, определяющим тяжесть состояния пациентов, является, в первую очередь, нарастающее ограничение нейропсихологических и двигательных функций. Итогом нейропсихологических нарушений при ДЭ является развитие сосудистой деменции [5]. В последние годы появилась концепция «сосуди-

стой когнитивной дисфункции» (vascular cognitive impairment), сблизившая позиции отечественных и зарубежных неврологов и подтвердившая правильность подходов [6].

Целью нашей работы явилось изучение влияния препарата Олатропил (производства АО «Олайнфарм», Латвия) на умеренные когнитивные нарушения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией.

Под нашим наблюдением находилось 55 больных (основная группа) в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $52,3 \pm 1,5$ г.) с дисциркуляторной энцефалопатией (трех степеней). Из них: мужчин — 20, женщин — 35. В контрольную группу вошли больные с дисциркуляторной энцефалопатией (атеросклеротической и гипертонической), принимавшие базовую терапию. Всем больным проводилось клинико-инструментальное обследование, включавшее в себя проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) (табл. 1).

Всем больным основной группы проводилось лечение препаратом Олатропил по 1 капсуле 3 раза в день в течение 2 месяцев.

Олатропил, в отличие от других комбинированных нейротропных препаратов, представляет собой соединение двух «истинных ноотропов»: аминалон (γ -аминомасляная кислота — 0,125 г) и пирацетам (0,25 г).

В основе фармакологических эффектов пирацетама лежат антигипоксический эффект, анксиолитический, нейротропный, нейромодуляторный, вазотропный, нейропластический.

Аминалон оказывает несколько иное действие на центральную нервную систему, так как является природным нейромедиатором и универсальным регулятором тормозных процессов в мозге.

Клинико-фармакологический спектр действия Олатропила:

- собственно ноотропный;
- антиастенический;
- анксиолитический;
- вегетостабилизирующий.

Для оценки когнитивных функций использовали нейропсихологические методы исследования, представляющие собой различные тесты и пробы на запоминание и воспроизведение слов и рисунков, узнавание образов, решение интеллектуальных задач, исследование движений и т. д. Нами применя-

лись следующие шкалы: MMSE (Mini-Mental State Examination), совокупность нейропсихологических тестов — таблицы Шульте, Векслера.

Жалобы на снижение памяти или уменьшение умственной работоспособности являются основанием для проведения нейропсихологического обследования.

Таблица 1

Частота встречаемости объективных синдромов у обследованных больных (N = 55)

Объективный синдром	Количество больных	
	абс.	%
Психоорганический	39	71,4
Пирамидный	30	54,5
Вестибуло-атактический	44	80,0
Псевдобульбарный	23	42,9
Амиостатический	11	20,0
Глазодвигательные расстройства	38	68,6

Субъективное клиническое улучшение у пациентов, получавших Олатропил, достигнуто в 100 % наблюдений. При анализе результатов нейропсихологических тестов были сделаны следующие выводы. Общее время выполнения заданий, приведенных в таблицах Шульте, уменьшилось с $281,1 \pm 90,2$ с в начале исследования до $243,3 \pm 48,6$ с в конце лечения Олатропилом (рис. 1).

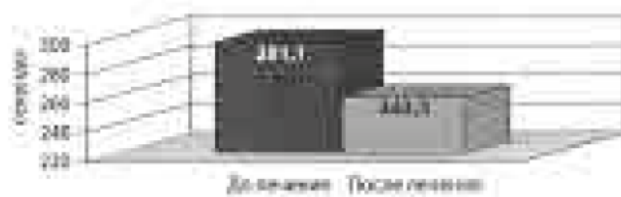


Рис. 1. Динамика общего времени выполнения заданий по таблицам Шульте

Олатропил увеличивает стойкость внимания и работоспособность в динамике более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой; он ускоряет сенсомоторные реакции и усиливает концентрацию внимания у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, что было получено при использовании таблиц Шульте (рис. 2).

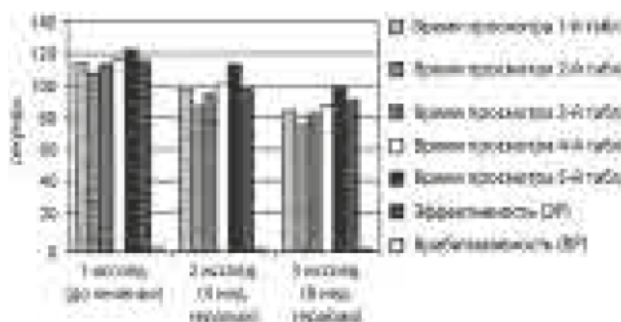


Рис. 2. Влияние Олатропила на скорость сенсомоторных реакций и концентрацию внимания (таблицы Шульте) у больных с энцефалопатией

Олатропил оказывает большой позитивный эффект на когнитивные функции, а также более выраженный ноотропный эффект, анксиолитический и вегетостабилизирующий по сравнению с базовым лечением.

По MMSE наблюдалось улучшение ориентировки, счетных операций, памяти, улучшение в перцептивно-гностической сфере, общий показатель MMSE достигал 22—24 баллов в основной группе (рис. 3).

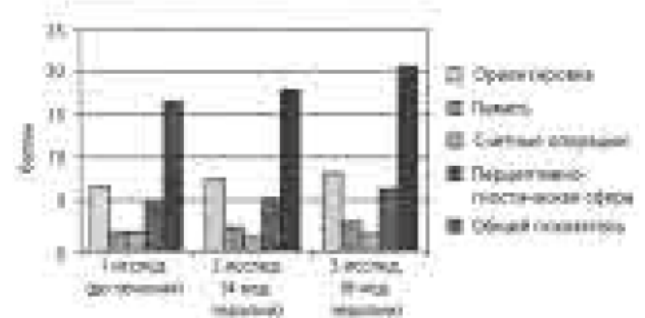


Рис. 3. Влияние Олатропила на когнитивные функции (шкала MMSE)

Под влиянием терапии Олатропилом достоверно улучшились когнитивные функции, что произошло за счет специфического действия препарата.

Под влиянием терапии Олатропилом значительно улучшалось как непосредственное запоминание, так и долговременная память, что прослеживалось методом Векслера (табл. 2, рис. 4).

Таблица 2

Когнитивные функции по шкале Векслера

Запоминание	Основная группа	Контрольная группа
Прямое	$38,5 \pm 2,3$ $p < 0,05$	$19,5 \pm 3,2$ $p < 0,05$
Обратное	$25,1 \pm 2,9$ $p < 0,05$	$11,6 \pm 3,1$ $p < 0,05$

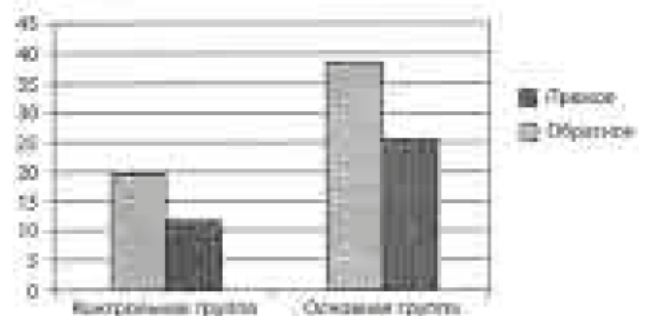


Рис. 4. Когнитивные функции по шкале Векслера

Анализ изменений ЭЭГ у больных основной группы выявил генерализованное повышение мощности низких и средних частот α -ритма по корковым зонам обоих полушарий, а также снижение мощности частот δ -ритма, что отличалось от показателей больных контрольной группы. Именно

с этими нейрофизиологическими эффектами Олатропила можно связать его ноотропный и психотропный эффекты.

Применение Олатропила оказывает выраженное позитивное влияние на мнестические функции у пациентов с органическим поражением головного мозга, с умеренными когнитивными нарушениями. Олатропил ускоряет темп сенсомоторных реакций и повышает концентрацию и стойкость внимания, что подтверждено результатами психологических тестов. Применение Олатропила оказывает больший ноотропный эффект, а также психотропный, преимущественно анксиолитический и вегетостабилизирующий эффекты, чем базовое лечение.

Можно отметить, что лучший эффект достигается после 2-месячной терапии Олатропилом по сравнению с 30-дневным курсом лечения.

Олатропил является достаточно безопасным препаратом с хорошим профилем переносимости, что позволяет применять его в амбулаторной и поликлинической практике.

Таким образом, основываясь на результатах проведенных исследований, можно сделать вывод, что Олатропил является эффективным комбинированным ноотропным препаратом с выраженным положительным влиянием на когнитивные функции у больных с умеренной когнитивной дисфункцией.

1. Захаров В. В. Нарушения когнитивных функций как медико-социальная проблема // Доктор.Ру. — № 5, 2006. — С. 19—23.
2. Яхно Н. Н., Захаров В. В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10. — С. 539—542.
3. Захаров В. В. Применение фенотропила при когнитивных нарушениях различной этиологии // Журнал клинических нейронаук. — 2007. — № 1. — С. 27—31.
4. Левин О. С., Сагова М. М. Кортексин в комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии. В кн.: Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии: Сб. науч. статей / Под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьякова. — СПб.: Наука, 2006. — С. 89—98.
5. Яхно Н. Н., Левин О. С., Дамулин И. В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения // Неврологический журнал. — 2001. — №3. — С. 10—18.
6. O'Brien J. T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment // Lancet Neurology. — 2003. — Vol. 2. — P. 89—98.

С. В. КРАСНОКУТСКИЙ, А. Н. КОРЖ,
О. Ф. МАЙБОРОДА, Н. Н. ВАСЬКИВ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ОЛАТРОПИЛА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ АСТЕНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изучена эффективность и переносимость препарата «Олатропил» у пациентов с такими проявлениями астении, как снижение памяти и концентрации внимания, раздражительность, повышенная утомляемость или постоянная слабость, ослабление или утрата способности к продолжительному физическому или умственному напряжению.

Распространенность астенических расстройств высока и продолжает увеличиваться, что обуславливает необходимость поиска новых эффективных методов лечения. Ноотропные препараты являются основным классом лекарственных средств, обладающих, в силу своей фармакологической активности, непосредственным (прямым) антиастеническим действием. Их клиническая эффективность обусловлена преимущественным влиянием на когнитивные процессы, что повышает умственную и физическую работоспособность, устраняет повышенную утомляемость.

Пирацетам является одним из основных средств психотерапии при органическом эмоционально-лабильном (астеническом) расстройстве благодаря своему антигипоксическому и нейрометаболическому действию. Механизм действия пирацетама, производного пирролидона, связан прежде всего с изменением метаболических, биоэнергетических процессов в нервной клетке, с повышением скорости оборота информационных макромолекул и активацией синтеза белка. В последние годы наметилась тенденция на производство комбинированных фармакологических препаратов, в том числе и ноотропов. Один из таких препаратов — Олатропил, который выпускает АО «Олайнфарм» (Латвия). Особенность препарата — сочетание невысоких доз пирацетама (0,25 г) и аминалона (0,125 г), что позволяет рассчитывать на хорошую переносимость и достаточную эффективность, учитывая синергизм компонентов [1, 3].

Цель исследования — изучить эффективность и переносимость препарата «Олатропил».

Материалы и методы

После предварительного общеклинического обследования (оценка соматического и неврологического статуса, клинический анализ крови и мочи,

ЭКГ) в исследование были включены 32 пациента (18 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 34 до 67 лет (средний возраст — $48,7 \pm 10,2$; рис.1). Все пациенты находились на лечении в терапевтическом и неврологическом отделениях 17-й ГКМБ по поводу вегетососудистой дистонии, артериальной гипертензии I—II степени, дисциркуляторной энцефалопатии, хронического гастродуоденита.

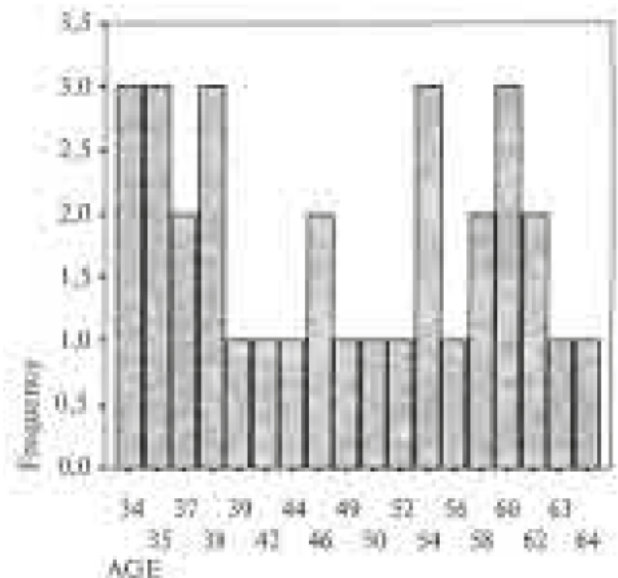


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

У обследуемых отмечались следующие проявления астении (продолжительностью не менее 1 года):

- 1) снижение памяти и концентрации внимания;
- 2) повышенная утомляемость или постоянное ощущение слабости, вялости, разбитости и раздражительности, не являющиеся следствием соматической патологии;

3) ослабление или утрата способности к продолжительному физическому и умственному напряжению.

Обязательное условие — пациенты не должны были принимать (по меньшей мере — в течение 3 месяцев) ноотропные препараты.

Нами были исключены:

- 1) противопоказания к назначению пирасетама (сахарный диабет, геморрагический васкулит, острая почечная недостаточность, индивидуальная непереносимость);
- 2) клинически выраженное снижение коронарного резерва;
- 3) артериальная гипертензия III степени;
- 4) инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе;
- 5) любые хронические заболевания, протекающие с интоксикацией и астенизацией;
- 6) любые декомпенсированные соматические заболевания, требующие полифармакотерапии.

Было проведено продольное проспективное исследование. Пациенты принимали Олатропил по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 1 месяца.

Наиболее частые жалобы пациентов: трудности в концентрации внимания, затруднение запоминания; ощущение разбитости, слабости, раздражительности; повышенная утомляемость, ослабление или утрата способности к продолжительному физическому и умственному напряжению. У всех пациентов были выявлены симптомы вегетативной дисфункции (боли в области сердца, повышенная потливость, головокружение, колебания артериального давления). У 13 пациентов была артериальная гипертензия I—II степени (систолическое АД до 180 мм рт. ст.), у остальных систолическое АД было в пределах 110—140 мм рт. ст. Продолжительность «астенических» жалоб у исследуемых была от 1 до 5 лет.

Состояние пациентов оценивали до лечения и на 30-й день приема Олатропила (± 3 дня). Тяжесть состояния по шкале CGI была такой: у 24 пациентов состояние было расценено как средней тяжести, у остальных — легкой степени.

Для оценки эффективности ноотропной терапии применяли следующие клинические шкалы [2]:

1) шкала общего клинического впечатления (CGI — Clinical Global Impression Scale). Шкала была создана в 1976 году в Национальном институте психического здоровья США, состоит из 3 субшкал, отражающих оценку тяжести состояния, общую степень его улучшения по 7-балльной системе, и субшкалу индекса эффективности, который рассчитывается по совокупности одной из четырех степеней терапевтического эффекта; универсальность субшкал тяжести и степени улучшения психического состояния позволяет использовать их при клинических испытаниях действия разных классов психотропных средств [2];

2) визуальная аналоговая шкала астении позволяет сделать заключение о выраженности различных астенических проявлений, оцениваемые с ее помощью показатели ранжированы от 0 — очень хорошее

самочувствие до 10 — чрезмерное истощение [2];

3) субъективная шкала оценки астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), которая состоит из 20 утверждений, отражающих разные аспекты астении.

Переносимость препарата оценивали при помощи структурированной шкалы оценки побочных эффектов (Structured Adverse Effects Rating Scale — SARS), разработанной в Карловом университете в 1985 году в Праге M. Arda, V. Filip и K. Soucek [2]. Шкала включает 32 наиболее частых побочных симптома и используется в психофармакологических исследованиях. Тяжесть побочного эффекта и его взаимосвязь с терапией оценивают по 4-балльной системе. Оценку общего характера побочных эффектов проводят по 6 факторам.

Полученные данные были статистически обработаны при помощи пакета SPSS for Windows 11.0.1 (SPSS Inc., USA). Проверку нормальности распределений сравниваемых параметров проводили по критерию Колмогорова—Смирнова [4]. Определяли основные статистические характеристики (уровень доверительной вероятности, для которой был построен данный доверительный интервал — 0,05). Для проверки гипотез о равенстве двух средних в выборках с нормальным распределением использовали парный двухвыборочный t-критерий Стьюдента, в остальных случаях — парный тест Вилкоксона [4]. Для оценки значимости различий между частотами встречаемости признака применяли критерий согласия Хи-квадрат. Проведен также корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена [4] (при ненормальном распределении). Точность оценки среднего значения приведена в виде 95% доверительного интервала (ДИ). В случае нормального распределения, границами такого ДИ являются $M \pm 1,96 m$. Средние значения величин с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$ [4].

Результаты и их обсуждение

После месячного курса лечения олатропилом все исследуемые отметили, в целом, улучшение общего состояния, что проявлялось в повышении способности к концентрации внимания, в улучшении настроения, умственной и физической работоспособности.

По степени тяжести общего состояния, оцениваемой по шкале общего клинического впечатления (CGI), исследуемые распределились следующим образом: средняя (4 балла) — у 24 пациентов, легкая (3 балла) — у 8 пациентов. После месячного курса лечения Олатропилом, степени тяжести, определяемые шкалой CGI, распределились следующим образом: средняя (4 балла) — у 6 пациентов, легкая (3 балла) — у 12. У 14 пациентов состояние улучшилось до уровня минимальных клинических проявлений (1—2 балла). Отсутствие выраженного эффекта (по шкале CGI) у 6 человек мы объясняем наличием у этих пациентов хронического психотравмирующего фактора.

За время лечения состояние пациентов по результатам оценки при помощи шкалы CGI существенно улучшилось: выраженность симптоматики снизилась в 1,4 раза (табл. 1, рис. 2).

Таблица 1

Степень тяжести общего состояния по шкале общего клинического впечатления (CGI)

До лечения		После лечения	
Среднее	±SD	Среднее	±SD
3,75	0,76	2,63	0,98

Примечания: различия статистически значимы ($p=0,000053$)

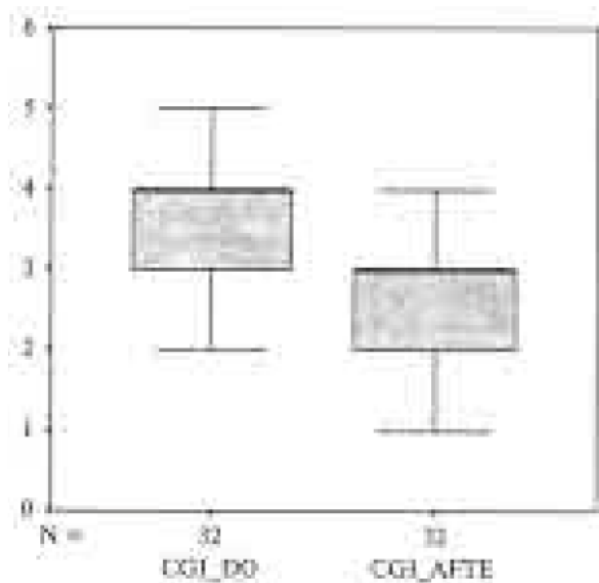


Рис. 2. Боксплот, иллюстрирующий разброс баллов до и после лечения по шкале CGI (по вертикали — баллы)

Различия по всем критериям, кроме показателя «Снижение мотивации», статистически значимы (табл. 2, рис. 3). Анализ суммарной степени снижения симптоматики в каждом отдельном случае выявил слабую отрицательную зависимость эффективности препарата от возраста пациента (коэффициент корреляции Спирмена — 0,52; $p=0,02$).

Наибольший эффект от лечения был выявлен по параметру «Физическая астения» — 36,8%. В этом же разделе был и самый высокий отрицательный коэффициент корреляции с возрастом — 0,68 ($p=0,013$). Другими словами, наибольшее повышение физической работоспособности произошло у лиц в возрасте до 50 лет. Наоборот, по параметру «Психическая астения» эффект от лечения был больше у лиц старше 50 лет (коэффициент корреляции — 0,49; $p=0,043$). Также оказалось, что эффект от лечения (суммарно по шкале MFI-20) был больше у лиц с нормальным и пониженным артериальным давлением (37,2 против 25,5%).

Примерно те же закономерности были выявлены и при помощи визуальной аналоговой шкалы астении — снижение симптоматики (в среднем по группе) — на 34% (рис. 4).

В процессе исследования мы обнаружили высокую степень согласованности между показателями состояния пациентов, полученными при помощи разных шкал. Коэффициенты корреляции Спирмена и Кендалла были в пределах $0,48\pm 0,77$ ($p<0,005$).

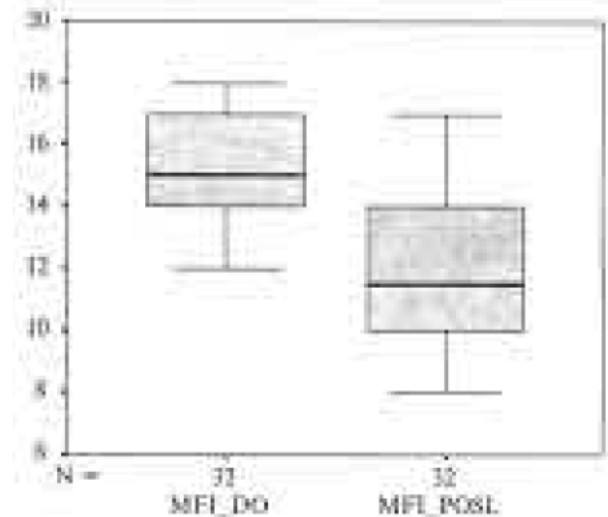


Рис. 3. Боксплот, иллюстрирующий разброс баллов до и после лечения по шкале MFI-20, показатель — «Общая астения» (по вертикали — баллы)

Таблица 2

Динамика состояния по показателям субъективной шкалы астении (MFI-20)

Средние по группе значения (баллы) MFI-20	Исходные значения	После месячного курса лечения	Процент уменьшения симптоматики
Общая астения	15,3±1,87	12,0±2,54	22,6%
Физическая астения (общая слабость)	13,3±2,02	8,4±1,31	36,8%
Снижение активности	12,1±1,92	9,3±1,47	23,1%
Снижение мотивации	13,3±2,78	11±2,05	17,3%
Психическая астения	14,5±2,12	9,8±1,33	32,4%
Суммарно	68,5±6,23	47,7±5,87	30,4%

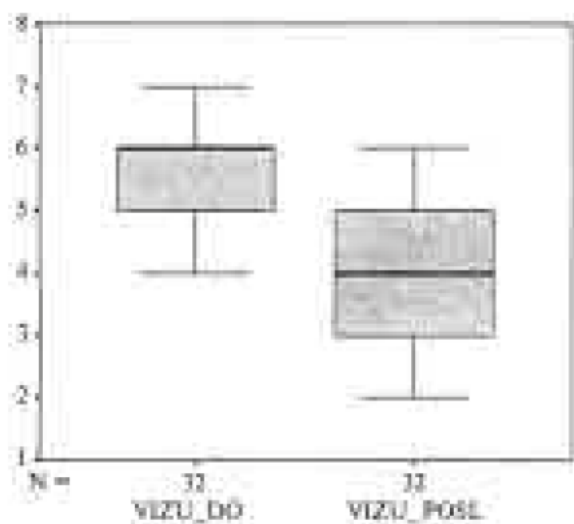


Рис. 4. Боксплот, иллюстрирующий разброс баллов до и после лечения по визуальной аналоговой шкале астении (по вертикали — баллы)

Трое мужчин сами отметили улучшение половой функции (специально сексуальную дисгармонию мы не выявляли).

Переносимость препарата была очень хорошая. Ни один пациент не прекратил прием препарата преждевременно. Нежелательные явления в процессе лечения встречались у небольшого числа исследуемых. Одно из побочных действий пирацетама — нарушения сна. Только 6 человек периодически отмечали затруднение засыпания. У 8 пациентов (возраст от 30 до 44 лет) сон улучшился (интересно отметить, что эти пациенты часто, особенно в более молодом возрасте, так же реагировали и на кофе).

Выводы

Проведенное исследование подтвердило высокую эффективность препарата «Олатропил», а также перспективность в лечении астении и хорошую переносимость в рекомендуемых производителем дозах.

1. Аведисова А. С., Ахапкин Р. В., Ахапкина В. И., Вериги Н. Н. Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — № 2 (6). — С. 178-184.
2. Александровский Ю.А. Психофармакотерапия. — М.: Медицина, 2005. — 124 с.
3. Дроговоз С.М., Страшний В.В. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту. — Харків: Прапор, 2002. — 480 с.
4. SPSS: искусство обработки информации: Пер. с нем. / Ахим Бююль, Петер Цефель. — СПб.; Киев: DiaSoft, 2002. — 608 с.

Б.В.ЗАДОРОЖНА, В.М.ШЕВАГА

РОЛЬ ТА МІСЦЕ ОЛАТРОПІЛУ В ЛІКУВАННІ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Львівський державний медичний університет ім. Д.Галицького

Із зростанням загальної кількості травм голови зростає й число наслідків навіть легких уражень головного мозку. Вони далеко не завжди є адекватними тяжкості перебігу гострого періоду травми й нерідко мають проградієнтний перебіг [19-21]. Поглиблене вивчення віддаленого періоду закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ) є необхідним, у зв'язку із значним числом її наслідків, що розвиваються, за даними різних авторів у 35-88 % хворих [16], а також відсутністю кореляції між вираженістю клінічної симптоматики гострого та віддаленого періодів травматичної хвороби головного мозку [9, 10, 13, 20, 22].

Якщо гострому періоду черепно-мозкової травми (ЧМТ) присвячено велику кількість досліджень, то віддалені наслідки ЧМТ вивчали небагато авторів [2, 3, 9, 18]. За їх даними нерідко незначна ЧМТ проходить непоміченою в гострому періоді або розцінюється як легка. Проте надалі така травма приводить до виникнення функціональних змін кіркової нейродинаміки, з розвитком астеничного синдрому і органічних змін головного мозку та його оболонок, з формуванням рубцево-спайкового процесу, гідроцефалії, що є субстратами для порушення ліквородинаміки, травматичної епілепсії і захворювань внутрішніх органів. У віддаленому періоді ці ускладнення приводять до зниження або втрати працездатності.

Поглиблене вивчення віддаленого періоду навіть легкої ЧМТ, за даними різних авторів, виявляє у 35-88 % потерпілих розвиток різних наслідків [7]. За даними Є.Н.Лексіна [11], частота наслідків легкої ЧМТ перевищує 80 %, причому у 75 % хворих вони спричиняють стійке зниження працездатності або її втрату.

Ю.Д.Арбатська [2] виділяє такі клінічні синдроми, характерні для віддаленого періоду ЧМТ: вегетосудинний, дієнцефальний, гіперкінетичний, синдром травматичного паркінсонізму, порушення вищих кіркових функцій, церебрального арахноїдиту.

У клінічній картині посттравматичного періоду, за даними різних авторів, виділяють такі основні клінічні синдроми: вегетативно-судинний, вестибулярний, гіпоталамічний, церебрально-вогнищевий, гіпертензійний, епілептичний, екстрапірамідний (травматичний паркінсонізм, гіперкінези), посттравматичний церебральний арахноїдит, а також різні психопатологічні синдроми (астеничний, астено-невротичний, іпохондричний, психопатоподібний, психоорганічний) і патологічний розвиток особи. Жоден із цих синдромів не зустрічається ізольовано, звичайно спостерігаються їх різноманітні поєднання [1, 6].

А.І.Бабчин [3] запропонував теорію патогенезу травматичної хвороби головного мозку, в якій

стверджує, що нейродинамічні і структурні зміни розвиваються за типом послідовної реакції: дисфункція – дисциркуляція – дистрофія – атрофія головного мозку. Арахноїдит і водянка мозку приводять до вторинних ферментативно-обмінних і вегетативно-вісцеральних порушень. При цьому, є можливим перехід зворотніх функціональних порушень з тимчасовим розладом гемо – і ліквородинаміки, характерних для струсу головного мозку, в стійке органічне захворювання з явищами дистрофії нервових і гіперплазії гліальних та мезенхімальних елементів, гліозом, які закінчуються арахноїдитом і водянкою мозку. У виникненні віддалених наслідків ЧМТ більшість авторів надають важливого значення ураженню дієнцефально-гіпоталамо-гіпофізарного комплексу. А.П.Ромоданов [15] вважає, що прогресуючі посттравматичні зміни розвиваються відразу ж після травми, а їх суть полягає в порушенні механізмів саморегуляції метаболізму нервової тканини.

Таким чином, велику групу осіб з наслідками віддаленого періоду ЧМТ представляють хворі, у яких немає грубих вогнищевих неврологічних змін, а є різні вазомоторні і вегетативні порушення, астеничні скарги. За даними низки авторів, частота вегетативних синдромів, після перенесеної ЧМТ, становила від 16,9 % до 27 %.

Наведені вище дані показують, що зростання числа наслідків травматичного ураження головного мозку зумовлюють не тільки медичну, але й величезну соціально-економічну значущість проблеми, обґрунтовують доцільність досліджень, що дозволяють поглибити уявлення про патогенез ЧМТ, підвищити ефективність її терапії й профілактики ускладнень.

Таким чином, клінічні прояви віддаленого періоду ЧМТ є вельми різноманітними, часто залежать від активності та якості лікування хворих, як у гострому, так і пізньому періодах травматичної хвороби, оскільки компенсація порушених функцій може тривати протягом багатьох років. Тому поліпшення лікування хворих з віддаленими наслідками ЧМТ дозволить покращити якість життя і реабілітацію даної категорії пацієнтів.

Мета даної роботи – визначити роль та місце препарату олатропілу у лікуванні травматичних хвороб головного мозку.

Матеріали та методи. Нами було обстежено 17 чоловіків і 13 жінок, віком від 21 до 50 років, з травматичною хворобою головного мозку. Тривалість періоду, від моменту отримання травми, становила від 1 до 5 років. Пацієнтів, у яких у віддаленому періоді ЧМТ був зафіксований епілептичний синдром, у дослідження не включали.

За тяжкістю перенесеної ЧМТ, усіх хворих було розподілено на 3 групи. До I групи увійшли хворі з наслідками перенесеної легкої ЧМТ (струс і забій головного мозку легкого ступеня) — 14 випадків (47%), до II групи — хворі з наслідками перенесеної ЧМТ середньої тяжкості — 11 випадків (37%), до III групи — хворі з наслідками перенесеної тяжкої ЧМТ — 5 випадків (16%). Серед обстежених, хворі з наслідками закритої ЧМТ склали 67% випадків, відкритої — 33%.

Лікування проводили комбінованим препаратом олатропіл, фармакотерапевтична дія якого є обумовленою властивостями його компонентів: ГАМК та похідною пірролідону — пірацетамом. Пацієнти тричі на день приймали олатропіл по 1 капсулі за 0,5 год до їди. Курс лікування складав 1 місяць.

Для об'єктивізації терапевтичної дії препарату олатропіл і оцінки його впливу на порушені функції, усім хворим проводили клініко-неврологічне обстеження, з оцінкою неврологічного і вегетологічного статусу, вивчали біоелектричну активність головного мозку, за допомогою електроенцефалографії, та церебральну гемодинаміку, за допомогою методу транскраніальної доплерографії.

Переносимість олатропілу була гарною у всіх обстежуваних. Побічних ефектів лікування нами зафіксовано не було.

Результати та обговорення. Найчастіше хворі скаржилися на періодичний або постійний біль голови (97%), запаморочення (42%), хиткість при ходьбі (19%), нудоту (36%), блювання (9%), періодичне серцебиття (25%), болі в ділянці серця (45%), тремтіння (4%), коливання артеріального тиску (75%), втрату свідомості (7%), підвищену пітливість долонь і стоп (41%), збліднення або почервоніння обличчя і похолодіння кінцівок (31%), особливо при надмірному психоемоційному перевантаженні.

Для клінічної характеристики виявлених у хворих змін з боку ЦНС використовували класифікацію клініко-функціональних синдромів наслідків ЧМТ [4]. Звичайно у хворих спостерігалися кілька синдромів, вони змінювалися за характером та ступенем вираженості, тому за провідний вважали той синдром, клінічні прояви якого (суб'єктивні та об'єктивні) домінували на даний момент. Було виявлено такі посттравматичні неврологічні синдроми:

1. Синдром вегето-судинної дистонії виявлено у 9 хворих (20%). Він проявлявся як перманентними (вегето-судинними і вегето-вісцеральними) розладами, так і пароксизмальними станами (панічними атаками). У хворих спостерігалися постуральна тахікардія, ортостатична нестійкість, розлади терморегуляції (субфебрилітет, термоасиметрії), порушення чутливості плямисто-мозаїчного характеру, парестезії та соматалгії. Пароксизмальні розлади змішаного (симптоадrenalного і вагоінсулярного) характеру проявлялися загальною слабкістю, болем голови, запамороченням, серцебиттям, дрожами, лабільністю артеріального тиску й іншими симптомами, а також вітальним страхом. Наші спостереження не мають розбіжностей з даними інших авторів про вказаний синдром як психо-

вегетативний, який має в собі риси психопатологічних (зазвичай емоційних) порушень.

2. Церебрально-вогнищевий синдром домінував у 3 хворих (10%). Він проявлявся пірамідною недостатністю, різного ступеня вираженості координаторними розладами (мозочкова і лобна атаксія), порушенням вищих мозкових функцій. У більшості випадків спостерігалася легка органічна симптоматика.

3. Ліквородинамічні розлади було констатовано у 2 пацієнтів, що склало 6,7%. Частіше вони проявлялися гіпертензійним синдромом. Хворі скаржилися на постійний головний біль різної інтенсивності, який пароксизмально посилювався при зміні метеорологічних умов, значному психоемоційному і фізичному навантаженні, напруженні зору.

4. Вестибулярний синдром спостерігався у 2 хворих (6,7% від загальної кількості) та проявлявся нападами запаморочення (зазвичай системного характеру), розладами рівноваги, які супроводжувалися вегетативними реакціями (нудота, блювання).

5. Астенічний синдром було виявлено у 10 (33,3%) обстежених. Хворі відмічали швидку втомлюваність, дратівливість, погіршення пам'яті та уваги, зниження трудової активності. При психологічному обстеженні мала місце підвищена виснажуваність психічних процесів із зниженням продуктивності в роботі, емоційна нестійкість. Часто спостерігався подібний до астенічного астено-невротичний синдром, який, окрім астенії, проявлявся значною нестійкістю настрою, підвищеною збудливістю.

Психологічне дослідження виявляло порушення в емоційно-вольовій сфері: утруднення формування вольових зусиль, лабільність установок, деформацію стійкого життєвого стереотипу.

6. Психоорганічний синдром спостерігався у 4 хворих (13,3%) і характеризувався стійкими порушеннями психічних процесів: пам'яті, уваги, мислення, розладами емоційно-вольової сфери. У клінічній картині психоорганічного синдрому зустрічалися різні варіанти: амнестичний, апатичний, астенічний, ейфоричний.

7. Судинні порушення зустрічалися рідко — 2 випадки (6,7%). Діагностувалася симптоматична артеріальна гіпертензія з порівняно невисокими значеннями артеріального тиску (до 160-170 мм рт. ст. — систолічного і 80-90 мм рт. ст. — діастолічного). Гіпертрофії лівого шлуночка серця і змін стану очного дна (ангіопатії сітківки) у обстежених хворих не спостерігалася. У роботах [5, 14, 17] розглядають судинні порушення у сукупності з вегетативною дистонією.

8. Синдром паркінсонізму зустрічався у 1 хворого (3,3%) та проявлявся аміостатичним симптомокомплексом: сповільнення ходьби, вкорочення довжини кроку, загальмованість рухів, збіднення міміки і жестів. Інші автори також відмічають відносно рідку його появу серед наслідків ЧМТ: 0,9% за даними Ю.Д.Арбатської [1]; 6,1% в роботі Є.М.Боевої та ін. [5] і 7% у Є.Н.Лексіна [12].

Узагальнюючи наведені дані, можна відмітити подібність результатів нашого дослідження й інших авторів у визначенні провідних синдромів у клінічній кар-

тині наслідків ЧМТ, хоча безсумнівно, що особливості контингенту досліджуваних, поставлених задач певно впливають на структуру описаних клінічних проявів.

Ефективність проведеної корекції (табл. 2) оцінювали, з урахуванням даних об'єктивного обстеження та за рівнем регресу провідного синдрому. Оцінка рівня регресу симптомів, характерних для домінуючого синдрому, проводилася нами на основі власних критеріїв (табл. 1), при побудові яких використовувалися рекомендації зарубіжних дослідників [23, 24].

Як видно з табл. 2, після проведеної корекції олатропілом повна клінічна регресія домінуючого синдрому настала у 11 (37%), значна клінічна регресія – у 8 (27%), незначна – у 6 (20%) хворих. Відсутність клінічної регресії ми спостерігали у 5 (16%) хворих, які перенесли забій мозку тяжкого ступеню, й у них домінували церебрально-вогнищевий синдром або синдром ліквородинамічних порушень. Випадків, коли корекція призвела до прогресування хвороби, ми не спостерігали.

Клінічно добрий результат було отримано у 19 хворих (63%), які одержували олатропіл. Після лікування хворі не виявляли або відмічали значного зниження вираженості суб'єктивних проявів. При об'єктивному дослідженні у них спостерігалася виразна позитивна динаміка патологічних проявів наслідків ЧМТ. Задовільний результат отримано у 6 хворих (20%).

При цьому, у обстежуваних скарги частково зберігалися, проте ступінь їх вираженості зменшився. При об'єктивному огляді спостерігалася помірна позитивна динаміка патологічних проявів. Незадовільний результат мав місце у 5 (16%) хворих. У них зберігалися скарги, ступінь вираженості яких практично не змінився, а при об'єктивному огляді спостерігалася відсутність позитивної динаміки патологічних проявів.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що динаміка регресу неврологічних симптомів

залежить від тяжкості перенесеної травми. При застосуванні олатропілу для лікування наслідків ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості, вже до 7-10 дня терапії у більшості хворих спостерігалася покращання загального самопочуття, зменшувалися скарги, був чіткий регрес неврологічної симптоматики. До 14-20 доби 85% хворих спостерігали суб'єктивне покращання самопочуття аж до повної відсутності скарг, купірувалися вегетативні прояви, у 65% випадків повністю або значно регресувала органічна неврологічна симптоматика. Під час лікування олатропілом хворих з наслідками тяжкої ЧМТ до 7-10-ї доби тільки 1/3 хворих відмітила суб'єктивне покращання стану, намітилася позитивна динаміка у відновленні неврологічного дефіциту і тільки до 14-20-ї доби 66% хворих відзначили суб'єктивне покращання стану, а 39% пацієнтів скарг не виявляли. 35% хворих відзначили покращання загального самопочуття. У половині випадків купірувалися вегетативні та астенічні прояви, у 48% пацієнтів значно регресувала неврологічна симптоматика. Найкращий ефект від прийому олатропілу відзначено у хворих з домінуючим астенічним синдромом, порушеннями когнітивних функцій і мнестичними розладами. Це, певно, пояснюється тим, що препарат позитивно впливає на процеси обміну та кровообігу мозку, стимулює окисно-відновні процеси, поліпшує регіонарний кровообіг в ішемізованих ділянках мозку, збільшує енергетичний потенціал нейроцитів та у цілому сприяє підвищенню стійкості центральної нервової системи до гіпоксії.

Чітко виражений ефект від прийому олатропілу спостерігався при психологічному дослідженні, яке виявляло зникнення порушень в емоційно-вольовій сфері: покращання формування вольових зусиль, стійкість установок, формування стійкого життєвого стереотипу. Корекція олатропілом також істотно під-

Таблиця 1

Критерії оцінки регресу посттравматичного домінуючого синдрому

Оцінка регресу	Критерії оцінки
Повна клінічна регресія	Відсутність клінічних проявів домінуючого синдрому
Значна клінічна регресія	Повний регрес не менше ніж 1/2 клінічних симптомів домінуючого синдрому або зменшення інтенсивності їх проявів не менше ніж на 60% від початкового рівня
Незначна клінічна регресія	Повний регрес не менше ніж 1/4 клінічних симптомів домінуючого синдрому або зменшення інтенсивності їх проявів не менше ніж на 20% від початкового рівня
Відсутність клінічної регресії	Відсутність змін у клінічному стані хворих або регрес менше ніж 1/4 клінічних симптомів домінуючого синдрому або зменшення інтенсивності їх проявів менше ніж на 20% від початкового рівня
Прогресування хвороби	Збільшення кількості скарг, поглиблення клінічних симптомів домінуючого синдрому

Таблиця 2

Ефективність лікування за регресом посттравматичного домінуючого синдрому

Оцінка регресу	Критерії оцінки
Повна клінічна регресія	n = 11 37%
Значна клінічна регресія	n = 8 27%
Незначна клінічна регресія	n = 6 20%
Відсутність клінічної регресії	n = 5 16%
Прогресування хвороби	-

вищувала працездатність хворих. Якщо до лікування олатропілом у 27 % хворих працездатність була суттєво зниженою, а у 42 % — зниженою, то після лікування ці показники склали 3 % і 14 % відповідно.

Для оцінки впливу олатропілу на функціональну активність мозку проводилася ЕЕГ з картуванням мозку. До лікування у 43 % хворих переважали III, IV і V типи ЕЕГ [8], практично у всіх хворих реєстрували загально-мозкові зміни. Після корекції олатропілом відновлювалися зональні відмінності альфа-ритму, послаблювалася вираженість ірритативних процесів, змінилася структура типів ЕЕГ, у результаті чого збільшилася кількість нормальних та умовно-патологічних типів при скороченні, практично на половину, кількості патологічних типів ЕЕГ.

Дослідження розладів мозкової гемодинаміки, після проведеного лікування олатропілом, показало збільшення лінійної швидкості кровотоку (особливо по судинах вертебро-базиллярної системи) у 46 % хворих, у решти пацієнтів кровоток суттєво не змінився. У 25 % хворих нормалізувався коефіцієнт асиметрії.

У хворих з наслідками перенесеної ЧМТ покращання самопочуття і регрес органічної неврологічної симптоматики, під час лікування олатропілом, у переважній більшості випадків співпадав з позитивною динамікою електрофізіологічних, доплерографічних та психологічних показників та був максимально вираженим наприкінці курсу лікування

(через 1 місяць). За даними катамнестичного спостереження, ефект від проведеної корекції олатропілом зберігався до 3-х місяців. Потім у більшості хворих (65 %), під впливом різноманітних несприятливих чинників, наставала декомпенсація травматичної хвороби. Тому хворі з травматичною хворобою головного мозку потребують проведення повторних курсів лікування через 3 місяці, зокрема з метою профілактики, особливо у випадках інтенсивної праці й проградієнтного перебігу захворювання.

Висновки

1. Корекція олатропілом позитивно впливає на регрес домінуючого посттравматичного синдрому.
2. Використання олатропілу є найбільш ефективним при посттравматичному астенічному, вегетосудинному і психоорганічному синдромах.
3. У якості монотерапії наслідків тяжкої ЧМТ, за наявності грубої органічної симптоматики ураження мозку у вигляді синдрому ліквородинамічних порушень та церебрально-вогнищевих синдромів, олатропіл виявився малоефективним.
4. Застосування олатропілу не викликало ускладнень, побічних реакцій та прогресування хвороби.
5. Диференційована корекція олатропілом при наслідках ЧМТ (особливо легкої і середньої тяжкості) дозволяє досягти, певною мірою, відновлення неврологічного дефіциту та соціальної реабілітації потерпілих.

1. Арбатская Ю.Д. Врачебно-трудовая экспертиза в отдалённом периоде черепно-мозговой травмы. — М., 1975. — 42 с.
2. Арбатская Ю.Д. Руководство по врачебно-трудовой экспертизе/ Под ред. Ю.Д. Арбатской. — М., 1981. — Т. 2. — С. 395-430.
3. Бабчин А.И., Кондаков Е.Н., Зотов Ю.В. Травматические субдуральные гидромы. — СПб., 1995. — 124 с.
4. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные поражения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
5. Боева Е.М., Сивуха Т.А., Еникеева А.А. и др. // Сб. научных трудов: «Врачебно-трудовая экспертиза и социально-трудовая реабилитация при последствиях закрытых черепно-мозговых травм»/ Под ред. Е.М.Боевой. — М., 1974. — С. 7-19.
6. Боева Е.М., Гришина Л.П., Сафина А.А. и др. Врачебно-трудовая экспертиза, социально-трудовая реабилитация инвалидов вследствие черепно-мозговой травмы / Метод, рекомендации ЦИЭТИН. — М., 1991. — 23 с.
7. Бурцев Е.М., Бобров А.С. Отдаленный период военной черепно-мозговой травмы. — М.: Медицина, 1986. — 207 с.
8. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. — М.: Мейби, 1991. — 77 с.
9. Курако Ю.Л., Букина В.В. Легкая закрытая черепно-мозговая травма, — К.: Здоров'я, 1989. — 160 с.
10. Курако Ю.Л., Волянский В.Е. // Врачебное дело, — 1980. — № 2. — С. 87-92.
11. Лексин Е.Н. // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1975. — Т. 75, вып. 3. — С. 339 — 342.
12. Лексин Е.Н. Отдалённые последствия закрытых травм головного мозга. Клиника, диагностика и лечение: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. — Казань, 1973. — 30 с.
13. Маджидов И.М., Зинченко А.П., Деменко В.Д., Бакиев Ф.Б. Сотрясение головного мозга легкой степени. — Ташкент: Медицина, 1980. — 207 с.
14. Одинак М.М., Емельянов А.Ю. // Военно-медицинский журн. — 1998. — Т.319, № 1. — С. 46-51.
15. Ромоданов А.Л., Копьев О.В., Педаченко Е.Г. и др. // Вопр. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. — 1990. — №6. — С. 10-13.
16. Пелех Л.Е., Овчаренко А.А., Семенова М.И., Марчук Г.С. // В кн.: Проблемы отдаленных последствий закрытой черепно-мозговой травмы в условиях научно-технического прогресса. — Харьков, 1989. — С. 147-149.
17. Песочина Э.А. Значение наследственно-конституциональных факторов в формировании отдаленных последствий черепно-мозговой травмы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, — Харьков, 1989. — 23 с.
18. Помников В.Г. Церебральная сосудистая патология у больных, перенесших закрытую черепно-мозговую травму: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — СПб., 1996. — 37 с.
19. Разумовская-Молухало Л.П. // Неврология и психиатрия: республ. межвед. сб. — 1989. — Вып. 18. — С. 37-39.
20. Ромоданов А.П. // Вопр. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. — 1986. — № 1. — С. 13-17.
21. Педаченко Е.Г., Шлапак І.П., Гук А.П., Пилипенко М.М. Черепно-мозгова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги — К.: ВПЦ АМУ, 2007. — 321 с.
22. Шогам И.И., Мелихов М.С., Череватенко Г.Ф., Чантурия Н.И. // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1991. — Т.91, вып. 6. — С. 55-59.
23. Berwick D., Enthoven A., Bunker J. //British Medical Journal. — 1992. — V.25. — P. 235-239.
24. Andreoni V., Bilak Y., Bukumira M. et al. // Journal of Nursing Care Quality. Aspen Publisher, Inc. — 1995. — V.9, №4, — P. 29-37.

А.А. КОЗЁЛКИН, С.А. МЕДВЕДКОВА, А.В. РЕВЕНЬКО, А.А. КУЗНЕЦОВ

ЭТАПНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ БОЛЬНЫХ С КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: мозговой инсульт, нейрореабилитация, когнитивные нарушения, Энтроп.

Одной из важных проблем современной неврологии является организация помощи больным с мозговыми инсультами [2, 3]. Это обусловлено их распространенностью, высоким уровнем инвалидизации и смертности [4, 6, 7, 9].

Ежегодно в мире регистрируют примерно 7 млн случаев инсультов, 4 млн из них заканчиваются летально [10, 11]. В Украине каждый год фиксируют от 110 до 120 тыс. случаев инсультов. К сожалению, уровень смертности от них превышает в 2 раза аналогичные показатели развитых европейских стран [11, 13, 14, 15]. Высокая инвалидизация больных, перенесших инсульт (всего 15—20 % пациентов возвращаются к труду, часто для ухода за ними требуется 1—2 трудоспособных родственника) обуславливает социально-экономическую значимость данной проблемы [3, 4, 9]. Реабилитация больных, перенесших мозговой инсульт, — актуальная и сложная задача медицины, системы здравоохранения и социальной помощи [2—4].

В Запорожье ежегодно регистрируют около 1600 инсультов, большинство больных (86,2 %) в ургентном порядке (в течение суток) госпитализируют в ангионеврологический центр на базе 6-й городской клинической больницы. В настоящее время центр располагает 180 неврологическими койками и является клинической базой кафедры нервных болезней Запорожского медуниверситета.

Одно из структурных подразделений центра — отделение нейрореабилитации. Схема этапной реабилитации представлена на рис. 1.

Реабилитационные мероприятия назначают как можно раньше. Интенсивность их зависит от состояния пациентов, степени нетрудоспособности. Если невозможна активная реабилитация, то с первого дня инсульта проводится пассивная — для уменьшения риска развития контрактур, болей в суставах, пролежней, тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии.

Основные задачи реабилитации:

1. Восстановление нарушенных функций.
2. Психическая и социальная реабилитация.
3. Профилактика постинсультных осложнений.

В реабилитационных мероприятиях нуждаются все больные с острым нарушением мозгового кровообращения. Противопоказаниями можно считать наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации и психические нарушения.

При проведении нейрореабилитации необходимо придерживаться следующих принципов: максимально раннее начало, непрерывность, оптимальная длительность, дифференцированное проведение программ восстановительного лечения. В отделении работают квалифицированные нейрореабилитологи. Внедряются современные методы лечения, разработаны различные комплексы лечения, включающие лечебную физкультуру, иглорефлексотерапию, механотерапию, логопедические занятия для коррекции речевых расстройств, с учетом поражения доминантного полушария. Ежегодно в отделении нейрореабилитации получают лечение более 500 больных, перенесших мозговой инсульт, а всего за 29 лет работы пролечено свыше 14 тыс. больных.

Критериями формирования дифференцированных клинико-функциональных групп являются показатели, которые, по данным литературы и опыту работы отделения, имеют решающее значение. К ним относятся: выраженность постинсультных нарушений к моменту поступления больного в стационарное отделение реабилитации; давность инсульта; сопутствующая соматическая патология; характер и течение основного сосудистого заболевания. Выделяют четыре группы больных:

1-я группа: степень выраженности постинсультных нарушений — легкая (состояние по шкале балльных оценок — 75 % и выше); период инсуль-

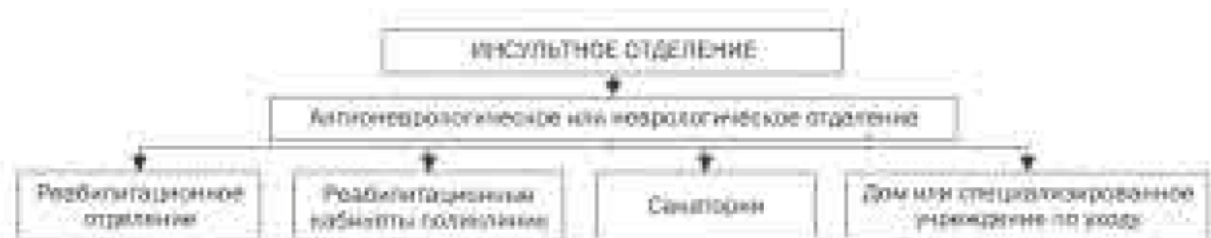


Рис. 1. Организация реабилитационной помощи больным с инсультом в г. Запорожье

та — восстановительный; сопутствующая патология сердца и сахарный диабет отсутствуют; течение основного заболевания — инсульт является первым, в анамнезе нет указаний на частые сосудистые (гипертонические, вестибулярные и др.) кризы.

2-я группа: степень выраженности постинсультных нарушений — легкая; период инсульта — восстановительный; сопутствующая соматическая патология — одно из следующих заболеваний или их сочетание — ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая коронарная недостаточность I-II ст., недостаточность кровообращения IA ст., нормокардиальная или брадикардическая форма постоянной мерцательной аритмии, единичная экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада не выше I степени, инфаркт миокарда в анамнезе (давностью более одного года), компенсированный или субкомпенсированный сахарный диабет. Более тяжелые формы не рассматриваются, так как их наличие является противопоказанием для направления больного на восстановительное лечение в специальное реабилитационное отделение.

3-я группа: степень выраженности постинсультных нарушений — умеренная и выраженная (от 74 до 40% и ниже); период инсульта — восстановительный или резидуальный; сопутствующая патология сердца и сахарный диабет отсутствуют; течение основного заболевания — инсульт является первым, в анамнезе отсутствуют указания на частые сосудистые (гипертонические, вестибулярные и др.) кризы; имеются абсолютные показания для стационарного лечения в реабилитационном отделении.

4-я группа: степень выраженности постинсультных нарушений — умеренная и выраженная; период инсульта — восстановительный или резидуальный; сопутствующая соматическая патология — имеется одно из заболеваний, указанных для 2-й группы, или их сочетание; течение основного заболевания — в анамнезе имеются указания на частые сосудистые церебральные кризы, преходящие нарушения мозгового кровообращения и повторный характер мозгового инсульта; относительные показания к стационарному лечению в отделении реабилитации, лечение проводится в реабилитационном отделении поликлиники.

Разделение больных на группы позволило нам разработать дифференцированный подход к восстановительному лечению, определить его методики и прогноз относительно восстановления трудоспособности.

Больные 1-й группы относятся к самым «легким». Задачами их реабилитации являются; полное восстановление нарушенных функций, тренировка сердечно-сосудистой системы, повышение толерантности к общим физическим нагрузкам, полное восстановление бытовой и социальной активности и трудоспособности.

Методики восстановительного лечения больных 1-й группы следующие:

- лекарственная терапия (назначают средства, улучшающие метаболизм в церебральной структуре, и церебральные ангиопротекторы), по показаниям — седативные препараты;

- лечебная физкультура: групповые занятия с включением в комплекс (после предварительного тестирования) дозированных физических нагрузок; механотерапия с использованием маятниковых и блоковых тренажеров;
- физиотерапия: массаж сегментарных зон и паретических конечностей; процедуры общего воздействия на шейно-воротниковую зону с целью улучшения мозгового кровообращения (переменное или постоянное магнитное поле, электрофорез сосудистых средств; жемчужные, кислородные, хвойные ванны (при давности инсульта более 3 мес);
- психотерапия: только по показаниям (при наличии выраженной неврастенической симптоматики) — индивидуальные или групповые занятия.

Прогноз для больных 1-й группы — возвращение к трудовой деятельности после завершения курса амбулаторной реабилитации, при необходимости — трудоустройство.

Для больных 2-й группы задачи реабилитации схожи с такими для больных 1-й группы: полное восстановление нарушенных функций, тренировка сердечно-сосудистой системы, повышение толерантности к общим физическим нагрузкам, стабилизация течения основного сосудистого заболевания; полное восстановление бытовой и социальной активности и, по возможности, трудоспособности.

Методики восстановительного лечения больных 2-й группы:

- лекарственная терапия: патогенетические средства (гипотензивные, препараты, улучшающие коронарное кровообращение и метаболизм миокарда, а также метаболизм в церебральных структурах мозга, вазоактивные, антиаритмические и антидиабетические средства, седативные и другие препараты);
- лечебная физкультура: групповые занятия с ограничением интенсивности физических упражнений (включение в комплекс дозированных физических нагрузок возможно только после 1—2-недельного периода адаптации больного и тщательного велоэргометрического обследования); механотерапия с использованием маятниковых тренажеров;
- физиотерапия: лечебная физкультура паретических конечностей, аппаратная физиотерапия (только после адаптации больного и стабилизации состояния) — электрофорез сосудистых средств на шейно-воротниковую зону с целью улучшения мозгового кровообращения, электрофорез калия или магния по методике Вермея при нарушении сердечного ритма; местные 2- или 4-камерные жемчужные, кислородные, йодобромные ванны;
- психотерапия: аутогенная тренировка, по показаниям — групповые или индивидуальные занятия.

Возможность возвращения больных 2-й группы к труду определяется характером течения основного сосудистого заболевания и видом трудовой деятель-

ности. Чаще всего у больных удается достичь ограниченной трудоспособности.

Задачами реабилитации больных 3-й группы являются: уменьшение выраженности двигательных и других постинсультных нарушений для пациентов в восстановительный период заболевания и выработка заместительных компенсаций с приспособлением к дефекту у больных, находящихся в резидуальном периоде; лечение артралгий, коррекция психопатологических проявлений (как правило, они имеются у большинства пациентов этой группы), полное восстановление бытовой активности.

Методики реабилитации для больных 3-й группы следующие:

- лекарственная терапия: препараты, улучшающие церебральный метаболизм в клетках головного мозга, а также микроциркуляцию, симптоматические средства (миорелаксанты, рассасывающие препараты, анаболические гормоны, нейро- и психотропные средства, анальгетики);
- лечебная физкультура: лечение положением, индивидуальные занятия, обучение правильной ходьбе, механотерапия с использованием настольных тренажеров для кистей и пальцев, специальных устройств для снижения мышечного тонуса, маятниковых тренажеров;
- физиотерапия: массаж сегментарных зон, избирательный и точечный массаж паретичных конечностей; процедуры общего воздействия на шейно-воротниковую зону для улучшения мозгового кровообращения — воздействие переменным или постоянным магнитным полем, электрофорез сосудистых средств, при давности инсульта более 3 месяцев — жемчужные, кислородные, хвойные ванны; дифференцированное назначение местных физиопроцедур на паретичные конечности с учетом мышечного тонуса (при выраженном повышении его — тепловые процедуры, при умеренном — сочетание их с избирательной электростимуляцией мышц), по показаниям — местное обезболивание суставов паретичной конечности;
- психотерапия: индивидуальные или групповые (коммуникативная дискуссия) занятия, аутогенная тренировка, психогимнастика;
- прочие специальные методики лечения: логопедические занятия, спиртоновокаиновые блокады спастических мышц, иглорефлексотерапия, приемы функционального биоуправления.

Возвращение к труду возможно для больных этой группы с умеренными постинсультными нарушениями, находящихся в восстановительном периоде заболевания. Оно во многом зависит от трудовой установки самого больного.

Задачи для реабилитации больных 4-й группы следующие: стабилизация течения основного сосудистого заболевания, адаптация к повседневным бытовым нагрузкам, уменьшение выраженности двигательных и других постинсультных нарушений

для больных в восстановительном периоде заболевания и выработка заместительных компенсаций, приспособление к дефекту для больных, находящихся в резидуальном периоде, ликвидация артралгий, коррекция психопатологических проявлений, полное восстановление бытовой активности.

Методики реабилитации в 4-й группе:

- лекарственная терапия: патогенетические средства (гипотензивные, препараты, улучшающие коронарное кровообращение и метаболизм в сердечной мышце, антиаритмические, антидиабетические и др.), саногенетические препараты (повышающие метаболизм и микроциркуляцию в тканях головного мозга), симптоматические средства (миорелаксанты, рассасывающие препараты, анаболические гормоны, нейропсихотропные средства, анальгетики);
- лечебная физкультура: лечение положением, индивидуальные занятия, обучение правильной ходьбе; механотерапия с использованием настольных тренажеров для кистей и пальцев, специальных устройств для снижения мышечного тонуса;
- физиотерапия: массаж сегментарных зон, избирательный и точечный массаж паретичных конечностей, аппаратная физиотерапия (только после адаптации больного и стабилизации состояния) — электрофорез сосудистых средств на шейно-воротниковую зону с целью улучшения мозгового кровообращения, электрофорез калия или магния по методике Вермеля при нарушении сердечного ритма; тепло на паретичные конечности при повышении тонуса мышц, местные обезболивающие процедуры при артралгиях. Назначение электростимуляции допустимо, причем в минимальных физиотерапевтических дозах, только после консультации с кардиологом и физиотерапевтом;
- психотерапия: индивидуальные или групповые (коммуникативная дискуссия) занятия, аутогенная тренировка, психогимнастика;
- прочие специальные методики лечения: логопедические занятия, спиртоновокаиновые блокады спастических мышц, иглорефлексотерапия, приемы функционального биоуправления.

Возвращение к труду возможно для больных 4-й группы с умеренными постинсультными нарушениями, находящихся в восстановительном периоде заболевания, при условии стабилизации течения основного сосудистого заболевания и с учетом трудовой установки пациента.

Результаты лечения больных в отделении нейро-реабилитации представлены на рис. 2.

Следующим реабилитационным этапом для больных, перенесших острый мозговой инсульт, является лечение в реабилитационном неврологическом отделении санатория «Великий Луг». Ежегодно из нейрореабилитационного отделения центра в санаторий переводят 25 % больных с инсультом.

Больные, перенесшие мозговой инсульт, подлежат диспансерному наблюдению у врача-невролога в районной поликлинике. На амбулаторном этапе реабилита-



Рис. 2. Геморрагический инсульт, ишемический инсульт, смешанный инсульт

ции, после окончания острого периода инсульта, необходима профилактика повторного нарушения мозгового кровообращения. Неврологу следует проинформировать членов семьи больного о том, что риск повторного инсульта в течение первого года составляет более 30 %.

Программа вторичной профилактики инсульта предусматривает нормализацию артериального давления, применение антиагрегантов (при необходимости — антикоагулянтов), гиполипидемических средств, контроль и коррекцию сахара в крови, нарушений ритма сердца, а также лечение ишемической болезни сердца.

В условиях амбулаторной реабилитации необходимо продолжать медикаментозную терапию, физио-, психо-, и трудотерапию.

Медикаментозные препараты (ноотропные, вазоактивные, антиоксидантные, нейротрансмиттерные, миорелаксанты) предпочтительно назначать перорально.

Если пациент может посещать поликлиническое реабилитационное отделение, назначают физиотерапевтические методы, массаж, индивидуальную и групповую гимнастику с применением современных комплексов упражнений для постинсультных больных.

Больным с афатическими расстройствами показаны занятия с афазиологом с использованием методики восстановления речи после перенесенного мозгового инсульта. Выбор методики коррекции афатических расстройств зависит от стадии восстановления речевых функций.

В амбулаторных условиях реабилитацию необходимо проводить с обязательным применением психокоррекции, т.к. инсульт вызывает психоэмоциональные расстройства у пациента.

При наличии двигательных нарушений целесообразно использование трудотерапии и восстановление бытовых навыков и самообслуживания.

В настоящее время не вызывает сомнений значимость медикаментозной реабилитации для улучшения процессов восстановления утраченных функций. Лекарственные препараты могут существенно улучшать процесс нейропластичности [12, 16]. Механизмы этого процесса на клеточном уровне связаны с дисбалансом между возбуждением и торможением различных отделов ЦНС. Особую роль в этом играют возбуждающие нейромедиаторы, особенно глутамат [12]. Если до сосудистой катастрофы они находятся под тормозящим влиянием коры, то в условиях пре-

кращения этого влияния резко повышаются их активность и воздействие на другие отделы ЦНС. Кроме того, постинсультные изменения могут быть связаны с дисфункцией синаптической передачи и дестабилизацией клеточных мембран [8]. Параллельно с этими процессами в головном мозге возникают компенсаторные изменения — коллатеральный спрутинг с образованием новых синаптических связей, вовлечением структур, ранее не участвующих в осуществлении нарушенной функции [17].

Клинико-экспериментальные данные свидетельствуют о том, что на процессы пластичности можно воздействовать с помощью ноотропных средств — производных пирролидона [8, 12, 16]. Их положительный эффект на высшие психические функции был впервые продемонстрирован в 80-х годах прошлого столетия с помощью первого лекарственного средства данного класса — пирацетама и позволил широко использовать их в клинической практике [1]. Важной терапевтической особенностью и существенными преимуществами Энтропа (АО «Олайнфарм», Латвия) перед пирацетамом и другими ноотропами являются сочетание ноотропного и психотропных эффектов [5]. Нейро-биохимические механизмы реализации эффектов Энтропа определяются, прежде всего, стимуляцией метаболических, биоэнергетических и пластических процессов в головном мозге, в т. ч. усилением синтеза белка и фосфолипидов, повышением скорости оборота информационных молекул, полимодальным влиянием на широкий диапазон синаптических систем — холинергическую, адренергическую, дофаминергическую, глутаматергическую и, главным образом, ГАМКергическую.

Под нашим наблюдением в клинике нервных болезней Запорожского медуниверситета находились 53 больных (31 мужчина и 22 женщины) в возрасте от 50 до 72 лет (средний возраст — $(61,2 \pm 1,2)$ года) в восстановительном периоде мозгового ишемического инсульта (средняя длительность заболевания — $(5,21 \pm 0,9)$ месяца). В первую (основную) группу вошли 32 больных в возрасте от 50 до 72 лет (средний возраст — $(59,2 \pm 1,1)$ года). Пациенты данной группы — 20 мужчин (62,5%) и 12 женщин (37,5 %) в комплексной нейрореабилитационной терапии получали Энтроп перорально в суточной дозе 200 мг, разделенной на два приема — утром и в обед, в течение 30 дней. Комбинацию Энтропа с другими ноотропами не использовали.

Вторая (контрольная) группа состояла из 21 пациента (13 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 50 до 71 года (средний возраст — $(61,0 \pm 0,9)$ года), которые в качестве ноотропного препарата получали пирацетам парентерально в суточной дозе 3000 мг однократно утром в течение 30 дней.

Распределение больных на группы проводили с соблюдением условий рандомизации, включающих корректную выборку по возрасту, полу, степени выраженности неврологического дефицита и когнитивных расстройств. Критерием включения было наличие у больного когнитивной дисфункции в сочетании с аффективными нарушениями и астеническим синдромом. В исследование не включали пациентов с выраженными афатическими нарушениями, затрудняющими проведение нейропсихологического исследования. Период от момента острой церебральной ишемии в исследуемой группе составил в среднем $(5,14 \pm 0,8)$ месяца, в контрольной — $(5,44 \pm 0,9)$. Всем пациентам до лечения и через 30 дней курсовой терапии провели комплексное клинично-инструментальное исследование. Количественную балльную оценку симптомов неврологического статуса осуществляли с использованием Шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institute of Health Stroke Scale — NIHSS). Интегративные мозговые функции пациентов с оценкой возможностей бытовых навыков и самообслуживания исследовали при помощи шкалы Бартела (1965), степень инвалидизации оценивали по модифицированной шкале Ренкина. Нейропсихологическое исследование включало верификацию наличия и структуры когнитивных нарушений с помощью унифицированной шкалы Mini-Mental State Examination [12], исследование оперативной памяти по тесту запоминания 10 слов (А.Р. Лурия, 1973), объективизацию уровня астении проводили с помощью Глобальной шкалы оценки астении, определение степени выраженности аффективных нарушений — с помощью шкалы депрессии Бека. ЭЭГ-паттерн изучали, анализируя спонтанную биоэлектрическую активность по данным компьютерной электроэнцефалографии стопоселективным картированием на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе «NeuroCom Standard» (производства «ХАИ-Медика», Харьков). Статистическую обработку полученных результатов для выявления различий в динамике терапевтической коррекции в исследуемых группах проводили с помощью программы Statistica — использовали критерий Вилкоксона для непараметрических величин и критерий Стьюдента — для параметрических.

У исследованных больных в клинической структуре постинсультных состояний доминировали двигательные расстройства различной степени выраженности при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий. После лечения наблюдали частичный регресс очагового неврологического дефицита (табл. 1), при этом средний суммарный показатель достоверно уменьшился с $(5,5 \pm 0,43)$ до $(4,8 \pm 0,28)$ балла

по шкале NIHSS в основной группе и с $(5,9 \pm 0,34)$ до $(5,1 \pm 0,51)$ балла — в контрольной ($p < 0,05$).

Через 30 дней после начала терапии у больных достоверно повысился уровень самообслуживания (см. табл. 1), что было подтверждено оценкой по шкале Бартела ($p < 0,05$), и уменьшилась степень инвалидизации по модифицированной шкале Ренкина ($p < 0,05$).

У всех больных до лечения отмечали когнитивные нарушения различной степени выраженности (табл. 2). Исходный уровень когнитивной дисфункции по шкале MMSE у 17 больных (32,1 %) определялся как легкие предметные когнитивные расстройства, у 36 (67,9%) — как умеренные когнитивные нарушения, при отсутствии межгрупповых различий. Через 30 дней терапии в обеих группах отмечали статистически значимое улучшение когнитивных функций в виде увеличения общего балла с $22,9 \pm 0,6$ до $26,4 \pm 0,7$ ($p < 0,01$) и с $22,7 \pm 0,6$ до $24,7 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) в основной и контрольной группах соответственно за счет достоверного прироста в разделах «ориентация» и «внимание и счет». На фоне терапии Энтропом достоверно увеличился показатель в разделе «память». Эти данные подтверждают превалирование антиамнестической направленности фармакотерапевтического эффекта препарата.

Исходное нарушение оперативной памяти различной степени выраженности было верифицировано по данным теста на запоминание 10 слов (А.Р. Лурия, 1973) у больных в обеих группах при отсутствии статистически значимых различий. После проведения комплексной терапии с применением Энтропа зафиксировано достоверное и более выраженное по сравнению с группой контроля улучшение интегрального показателя оперативной памяти, при этом средний суммарный балл теста в основной группе увеличился с $27,4 \pm 0,7$ до $34,2 \pm 0,9$ ($p < 0,01$), в группе сравнения — с $26,1 \pm 0,4$ до $28,9 \pm 0,8$ ($p < 0,05$).

У больных до проведения терапевтической коррекции были выявлены астенический синдром и аффективные нарушения различной степени выраженности, анализ динамики которых на фоне лечения свидетельствовал о наличии в спектре фармакотерапевтического потенциала Энтропа, в отличие от пирацетама, определенных антиастенического и антидепрессивного эффектов.

В исследуемой группе через 30 дней отмечено статистически достоверное снижение степени выраженности астенического синдрома, при этом средний суммарный балл по Глобальной шкале оценки астении снизился с $46,2 \pm 0,8$ до $31,4 \pm 0,9$ ($p < 0,01$), а в группе контроля — с $49,4 \pm 0,7$ до $45,4 \pm 0,6$ (различия не достоверны). Следует отметить комплексное влияние Энтропа на все составляющие астенического синдрома: зафиксировано достоверное уменьшение среднего суммарного балла за счет регресса физического (с $18,4 \pm 0,7$) до $13,2 \pm 0,5$ балла, $p < 0,05$), интеллектуального (с $19,3 \pm 0,9$) до $14,1 \pm 0,8$ балла, $p < 0,05$) и психологического (с $17,2 \pm 0,6$) до $11,8 \pm 0,7$ балла, $p < 0,05$)

Таблица 1
Динамика неврологического статуса, уровня самообслуживания и инвалидизации на фоне терапии Энтропом и пирацетамом, баллы

Шкала	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
MMSE	5,5 ± 0,43	4,8 ± 0,28*	6,9 ± 0,34	5,1 ± 0,51*
Бейтса	33,3 ± 0,9	38,4 ± 0,7*	30,3 ± 0,8	36,9 ± 0,8*
Рейтинга	2,3 ± 0,12	2,05 ± 0,11*	2,4 ± 0,22	2,2 ± 0,13*

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 2
Динамика когнитивных доменов на фоне курсового применения Энтропа и пирацетама (шкала MMSE), баллы

Показатель	Максимальное значение	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ориентация	10	6,2 ± 0,7	9,1 ± 0,4**	6,1 ± 0,8	8,0 ± 0,4*
Восприятие	5	2,7 ± 0,2	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,7 ± 0,2
Внимание и счет	5	3,2 ± 0,2	3,8 ± 0,2**	3,1 ± 0,1	3,4 ± 0,12*
Память	3	1,3 ± 0,2	2,1 ± 0,2**	1,4 ± 1,3	1,9 ± 0,3*
Порядочно-пространственный обзор	9	6,0 ± 0,4	6,1 ± 0,4	6,2 ± 0,6	6,2 ± 0,5

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

компонентов астении. Пациенты отмечали уменьшение утомляемости и беспокойства, улучшение аппетита, памяти и внимания, нормализацию сна.

У обследованных больных до лечения имели место депрессивные переживания легкой и умеренной степени выраженности, что подтверждает показатель шкалы Бека. У больных на фоне 30-дневной терапии с применением Энтропа в отличие от контрольной группы отмечена статистически достоверная редукция аффективных нарушений, что объективизировалось уменьшением показателя шкалы Бека с $(17,4 \pm 0,7)$ до $(14,1 \pm 0,9)$ баллов ($p < 0,05$) и соответствовало данным субъективных самоотчетов пациентов.

Все обследованные пациенты хорошо переносили препарат, побочных явлений не отмечалось.

Для изучения патофизиологических изменений в мозге исследовали биоэлектрическую активность головного мозга до и после курсовой терапии, что позволило судить об определенных электрофизиологических эффектах Энтропа, лежащих в основе клинико-фармакологических свойств препарата. Анализ спонтанной биоэлектрической активности головного мозга у исследованных больных на фоне проведенной терапии свидетельствовал о полимодальном действии Энтропа (рис. 3—8).

Динамика биоэлектрической активности у исследованных больных была полиморфной и глубоко неоднозначной. В основной группе отмечали статистически значимое и доминирующее в каудальных отделах полушарий изменение характеристик α -ритма в виде увеличения индекса ритма — с $(39,4 \pm 1,1)$ до $(67 \pm 0,9)$ % ($p < 0,05$), амплитуды — с $(34,5 \pm 0,9)$ до $(55,5 \pm 0,8)$ мкВ ($p < 0,05$) и частоты — с $9,5 \pm 0,2$ до $10,5 \pm 0,3$ (различия не достоверны), а также редукции межполушарной асимметрии — с $(20 \pm 0,6)$ до $(13,1 \pm 0,8)$ % ($p < 0,05$). Также отмечена нормализация регионарных особенностей распределения и достоверное уве-

личение относительной спектральной плотности мощности (ОСПМ) α -ритма с $(40,3 \pm 0,5)$ до $(63,3 \pm 0,4)$ % преимущественно в каудальных отделах мозга. Выявленные изменения, с нашей точки зрения, свидетельствуют об определенном тонизирующем механизме действия Энтропа, реализуемом на уровне синхронизирующих структур понто-бульбарных образований ствола головного мозга и восходящих активирующих таламо-кортикальных проекций, что, несомненно, способствует реализации, в первую очередь, антиастенического и полимодального ноотропного эффектов препарата.

Влияние Энтропа на ЭЭГ-паттерн также характеризовалось статистически достоверным уменьшением удельного веса медленно-волновой активности в виде редукции ОСПМ ритмов δ - и θ -диапазонов во всех отделах мозга с доминированием вышеуказанных изменений в лобно-височных отделах (ОСПМ δ -ритма уменьшилась в лобной области с $(35,4 \pm 0,9)$ до $(15,4 \pm 0,7)$ %, $p < 0,05$, в височных — с $(22,6 \pm 0,5)$ до $(7,8 \pm 0,4)$ %, $p < 0,05$, ОСПМ θ -ритма уменьшилась в лобной области с $(24,7 \pm 0,4)$ до $(10,9 \pm 0,3)$ %, $p < 0,05$, в височных — с $(21,9 \pm 0,5)$ до $(5,2 \pm 0,4)$ %, $p < 0,05$) на фоне снижения амплитудно-частотной характеристики и межполушарной асимметрии медленно-волновой активности, что свидетельствовало об уменьшении дисфункции оральных отделов ствола и структур лимбической системы мозга. Указанные изменения максимально выражены в лобно-височных областях, дополнительно подтверждены достоверным увеличением ОСПМ (β -ритма в передних отделах мозга (в лобной области — с $(19,7 \pm 0,7)$ до $(15,4 \pm 0,9)$ %, $p < 0,05$; в центральной — с $(18,6 \pm 0,6)$ до $(23,2 \pm 0,5)$ %, $p < 0,05$) за счет интенсификации влияний стволочно-подкорковых десинхронизирующих систем. Данные изменения, вероятно, могут быть обусловлены модулирующим влиянием Энтропа на функциональную активность медиобазальных и

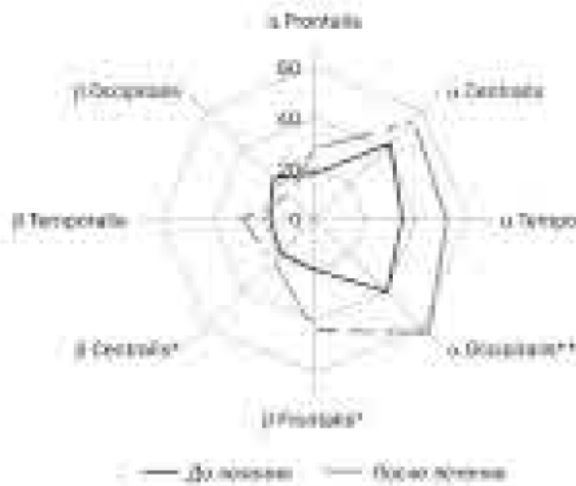


Рис. 3. Зональная динамика относительной спектральной плотности мощности α - и β -ритмов на фоне курсового применения парацетамола
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с исходными до лечения



Рис. 4. Зональная динамика относительной спектральной плотности мощности α - и β -ритмов на фоне курсового применения Зинктала



Рис. 5. Зональная динамика относительной спектральной плотности мощности β - и θ -ритмов на фоне курсового применения парацетамола



Рис. 6. Зональная динамика относительной спектральной плотности мощности β - и θ -ритмов на фоне курсового применения Зинктала
* $p < 0,05$ по сравнению с исходными до лечения

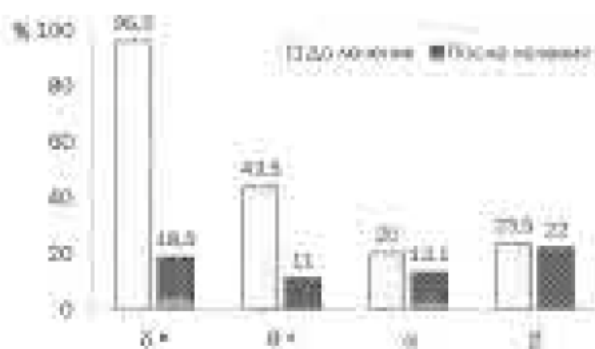


Рис. 7. Динамика межполушарной асимметрии абсолютной спектральной плотности мощности ритмов ЭЭГ на фоне курсового применения Зинктала
* $p < 0,05$ по сравнению с исходными до лечения

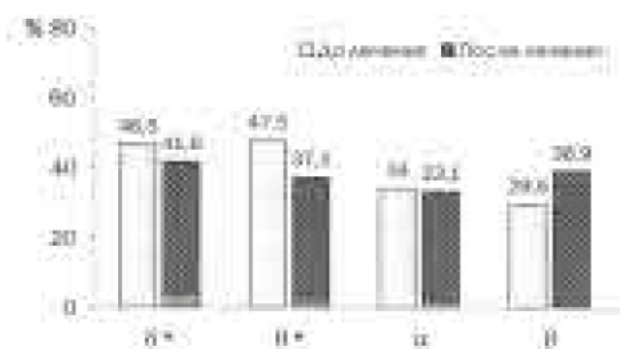


Рис. 8. Динамика межполушарной асимметрии абсолютной спектральной плотности мощности ритмов ЭЭГ на фоне курсового применения парацетамола

мезэнцефало-диэнцефальных структур головного мозга, способствующим реализации вегетостабилизирующего, адаптогенного и широкого спектра психотропных (антидепрессивный, анксиолитический, тимостабилизирующий, психостимулирующий) эффектов препарата, а также ведущего антиамнестического эффекта за счет улучшения интегративных функций мозга и интенсификации синаптогенеза — нейрофизиологического механизма, реализующего память.

В группе контроля биоэлектрическая активность на фоне проводимой терапии характеризовалась менее выраженными изменениями, в частности, увеличением индекса α -ритма с $(45,2 \pm 1,2)$ до $(56,5 \pm 1,1)\%$ ($p < 0,05$), незначительным увеличением амплитуды α -ритма на фоне снижения ОСПМ медленно-волновой активности.

Таким образом, система этапной помощи больным с мозговым инсультом является высокоэффективной моделью, позволяющей проводить своевременную и качественную диагностику, внедрять современные патогенетически обоснованные лечебные и реабилитационные комплексы с дифференцированным использованием различных методов и способов, что позволяет значительно улучшить результаты лечения. Проведенное комплексное клиничко-неврологическое и нейрофизиологическое исследование эффективности Энтропа в восстановительном периоде мозгового ишемического инсульта доказало целесообразность и обоснованность его назначения в комплексной терапии.

Выводы

Реабилитационное лечение больных, перенесших мозговую инсульт, следует начинать как можно рань-

ше (в острый период заболевания). Оно должно быть комплексным, этапным, патогенетически обоснованным, не только с учетом неврологического дефицита пациента, но и его соматического и нейропсихологического статуса. Непременным условием является активное участие самого больного и членов его семьи.

Реабилитация постинсультных больных с когнитивными расстройствами имеет свою специфику, заключающуюся не только в адекватной нейрофармакологической коррекции, но и в хорошем нейропсихологическом обеспечении.

Комплексное лечение с использованием Энтропа способствовало улучшению основных когнитивных функций: оперативной вербальной памяти и произвольного внимания, суммарной когнитивной продуктивности больных; определенной редукции аффективных нарушений и астенического синдрома. У пациентов отмечено улучшение неврологического статуса, качества самообслуживания, психоэмоционального фона, уменьшение явлений истощаемости, что способствовало повышению эффективности нейрореабилитационных мероприятий, улучшению качества жизни как обследованных больных, так и членов их семей.

Результаты исследования свидетельствуют о мультимодальном действии Энтропа на центральную нервную систему, а также о значительном фармакотерапевтическом потенциале препарата для лечения лиц, перенесших мозговую ишемический инсульт, коррекции мнестико-интеллектуальных, астенических и аффективных нарушений, что позволяет рекомендовать его для использования в комплексной терапии с целью повышения эффективности реабилитации больных.

1. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов фенотропила // Междунар. неврол. журн. — 2006. — № 5. — С. 90-96.
2. Белова А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. — М.: Антидор, 2002. — 440 с.
3. Белова А.Н. Нейрореабилитация: Руководство для врачей. — 2-е изд., пер. и доп. — М.: Антидор, 2002. — 736 с.
4. Богуславский Д.Д. Методика количественной оценки реабилитационного потенциала у инвалидов вследствие мозгового инсульта // Укр. вісн. психоневрол. — 2005. — Т. 13, вип. 4 (45). — С. 11-14.
5. Бурчинський С.Г. Препарат Энтроп: нові горизонти фармакології ноотропних засобів // Журн. практ. лікаря. — 2007. — № 2. — С. 42-44.
6. Виберс Д.О., Фейгин В., Браун Р.Д. Руководство по церебровас-кулярным заболеваниям. — М.: Бинум, 1999. — 672 с.
7. Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии: Руководство для врачей. — СПб, 2004. — 512 с.
8. Гусев Е. И., Гехт А.Б. Реабилитация в неврологии: Учебное пособие. — М., 2000.
9. Зозуля И.С., Русина А.В. Оценка ограничения жизнедеятельности больных трудоспособного возраста, перенесших мозговую инсульт // Укр. мед. часопис — 2005. — № 6 (50). — С. 82-85.
10. Кузнецова С.М. Факторы риска и профилактика инсульта // Doktor. — 2000. — № 5. — С. 35-39.
11. Міщенко Т.С., Здесенко І.В., Коленко О.І. та ін. Епідеміологія мозкового інсульту в Україні // Укр. вісн. психоневрол. — 2005. — Т. 13, вип. 1 (42). — С. 23-28.
12. Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение) / Под ред. А.В. Вальдмана и Т. Д. Ворониной. — М., 1989. — С. 139.
13. Brainin M. Neurological acute stroke care: the role of European neurology // Eur. J. Neurol. — 1997. — Vol. 4, N 5. — P. 435-443.
14. Brainin M., Olsen T.S., Chamorro A. et al. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation // Cerebrovasc. Dis. — 2004. — Vol. 17 (suppl. 2). — R 1-14.
15. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., Anderson C.S. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century // The Lancet Neurol. — 2003. — Vol. 2. — R 43-53.
16. Feys H., De Weerd W., Selz B. et al. Effect of a therapeutic intervention for the hemiplegic upper limb in the acute phase after stroke: a single-blind, randomized, controlled multicenter trial // Stroke. — 1998. — Vol. 29. — P. 785-792.
17. Yatsu F.M., Grotta J.C., Pettigrew L.C. Stroke: 100 Maxims. — St. Louis.: Mosby, 1995.

Н. Н. ГРИЦАЙ, Н. А. КОБЗИСТАЯ, Г. Я. СИЛЕНКО, А. Н. МАРТЫНЕНКО

ВЛИЯНИЕ НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА ЭНТРОП НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ МОЗГА ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НЕЙРОИНФЕКЦИЮ ИЛИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВУЮ ТРАВМУ

*Украинская медицинская стоматологическая академия
(г. Полтава)*

В последнее время очень многие пациенты обращаются к врачу с жалобами на нарушение памяти. Контингент таких пациентов молодеет с каждым днем. Многие связывают это с обилием информации, которая попадает к нам через телевидение и интернет, социальными проблемами, стрессами и другими факторами современной жизни. Эти симптомы значительно затрудняют повседневную жизнь пациентов, нарушая профессиональную деятельность, вызывая бытовые и психоэмоциональные проблемы. Когнитивные (познавательные) функции мозга включают не только запоминание, но и внимание, способность к концентрации, встраиваемость в процессе деятельности, устойчивость к нагрузкам. Пациенты же все эти функции чаще рассматривают как память. Мы, неврологи, очень часто сталкиваемся с жалобами на нарушение памяти при реабилитации пациентов после перенесенных нейроинфекций и травм головного мозга. Такие пациенты отмечают не только снижение когнитивных способностей мозга, но и слабость, утомляемость, снижение физической и психической выносливости, нарушение сна, различные вегетативные расстройства. Одновременно с появлением проблемы мы слышим рекламу многих препаратов, которые обещают улучшить именно когнитивные функции мозга. Ноотропы из группы рацетамов уже давно заняли одно из основных мест в клинической практике как стимуляторы познания. Термин «ноотропы» был впервые предложен в 1972 г. К. Жиурджеа, автором пирацетама, для обозначения средств, восстанавливающих нарушенные мнестические и мыслительные функции мозга, повышающих резистентность организма к экстремальным воздействиям. Однако для достижения клинического эффекта при применении ноотропов необходим длительный промежуток времени (более 2-х месяцев), что затрудняется побочными эффектами (возбуждение, раздражительность, бессонница, головная боль, диспепсические расстройства). Продолжается поиск препарата, отвечающего всем требованиям, предъявляемым к ноотропам.

Наше внимание привлек препарат Энтроп — производное пирролидона с включением в молекулу ГАМК-производного препарата Ноофен.

Препарат изначально разработан в Российской Федерации с целью повышения устойчивости ЦНС и коррекции функциональных систем организма в условиях пилотируемых космических полетов разной продолжительности. В отличие от пирацетама у препарата Энтроп заявлено психостимулирующее, антиастеническое, более выраженное вегетотропное, анксиолитическое действие и повышение устойчивости мозга к физическим и психическим нагрузкам.

Целью нашей работы стало исследование и медикаментозная коррекция нарушенных когнитивных функций мозга у молодых пациентов, которые связывали свои симптомы с перенесенной нейроинфекцией или черепно-мозговой травмой.

Нами обследовано 30 пациентов обоих полов в возрасте 20—35 лет с жалобами на нарушение памяти. Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 17 человек, у которых в анамнезе была перенесенная нейроинфекция: острый инфекционно-вирусный энцефалит. Вторую группу составили 13 пациентов с остаточными явлениями перенесенной черепно-мозговой травмы (сотрясения головного мозга).

Были проанализированы жалобы, обследован неврологический и вегетативный статус (ортоклино-статическая проба, проба Даныни — Ашнера, дермографизм). Память исследовали по следующим тестам: тест на запоминание 10 слов, тест на зрительную память — предметное и географическое изображение (найти среди многих виденные ранее изображения), тест на запоминание с интерференцией (запомнить и изобразить геометрические фигуры). Кроме того было оценено внимание: концентрация, устойчивость и переключаемость внимания на основании корректурной пробы Бурдона и переключаемость внимания, работоспособность и упражняемость в условиях активного выбора полезной информации по таблицам Шульте. Всем пациентам проводилась реоэнцефалография для оценки влияния препарата на кровоснабжение головного мозга.

После первичной оценки показателей пациенты принимали ноотропный препарат Энтроп в виде монотерапии в течение 2-х месяцев в дозе 150

мг в сутки (утром и в обед). Промежуточный визит назначался через месяц после начала приема препарата.

Все пациенты отбирались после прохождения курса восстановительного лечения в неврологическом стационаре, в том числе с использованием ноотропов.

Было выявлено, что у всех пациентов при первичном обследовании память (запоминание) была в пределах нормы. Однако после лечения отмечалось значительное улучшения качества запоминания. Так, в первой группе пациентов после месяца приема препарата у 7 пациентов (41 %), а через 2 месяца приема — у 14 (82 %) отмечалось значительное улучшение как качества запоминания 10 слов, так и зрительной памяти. Во второй группе пациентов результаты оказались несколько хуже: через месяц у 4 (30,7 %), а через 2 месяца у 7 (53,8 %) результаты тестирования памяти были оценены как значительно улучшившиеся. В структуре тестирования наибольшее улучшение отмечалось в запоминания 10 слов, наименьшее — в запоминании с интерференцией, причем результаты не отличались в обеих группах.

При исследовании внимания было отмечено снижение показателей у 100 % обследуемых в обеих группах. При проведении корректурной пробы Бурдона также отмечалось нарушение концентрации и значительное нарушение устойчивости внимания. Подобные нарушения преобладали во второй группе пациентов (после перенесенных черепно-мозговых травм). Многие пациенты из-за усталости отказывались завершить корректурную пробу.

Через месяц от начала лечения достоверных изменений внимания не наблюдалось. Через 2 месяца от начала приема препарата Энтроп в первой группе пациентов у 15 (88 %) при анализе результатов корректурной пробы выявлено повышение концентрации и стойкости внимания. Согласно теста по таблицам Шульце у 12 (70,5 %) пациентов первой группы отмечалось повышение эффективности труда, коэффициента вработываемости и психической стойкости. Во второй группе пациентов результаты исследования функции внимания были следующие: у 8 (61,5 %) пациентов улучшились результаты корректурной пробы, тогда как эффективность труда, коэффициент вработываемости и психическая стойкость повысились только у 6 (46 %) пациентов.

Также произошли изменения и в соматическом статусе пациентов: за время лечения у пациентов обеих групп практически полностью исчезли признаки астении (общая слабость, разбитость, дневная сонливость, субъективное снижение концентрации внимания, раздражительность, снижение настроения, физической и умственной работы). Достоверное уменьшение жалоб отмечалось через 2 месяца от начала приема препарата. Выявленные изменения в жалобах пациентов отражены в таблице.

Динамика субъективных ощущений пациентов обеих группы

Жалобы	Пациенты первой группы		Пациенты второй группы	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общая слабость	17	0	13	2
Нарушение ночного сна	12	2	4	4
Разбитость	7	1	12	3
Снижение концентрации внимания	17	3	10	4
Раздражительность	3	1	11	9
Снижение физической и умственной работы	14	2	13	2
Дневная сонливость	8	0	11	0

Причем обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов с перенесенной черепно-мозговой травмой после лечения Энтропом практически не наблюдалось изменения общего психоэмоционального фона, что, видимо, связано с развитием депрессивных нарушений, требующих назначения антидепрессантных препаратов.

При исследовании функции вегетативной нервной системы были выявлены признаки вегетативной дистонии у всех пациентов обеих групп. Тонус парасимпатической нервной системы преобладал у 12 (70,6 %) пациентов первой группы и 9 (69,2 %) пациентов второй группы. Среди жалоб отмечались перепады АД, потливость, синкопальные пароксизмы, склонность к аллергическим реакциям. У 14 (82,3 %) пациентов первой группы через 2 месяца от начала приема препарата отмечалась стабилизация деятельности вегетативной нервной системы (согласно субъективных ощущений, исследования ортоклиностагической пробы и пробы Даныни — Ашнера). Во второй группе положительные изменения отмечались только у половины пациентов в конце курса лечения.

При анализе реоэнцефалографии у большинства пациентов первой группы отмечалось нарушение кровенаполнения в бассейнах позвоночной и внутренней сонной артерии, снижение тонуса мелких артерий, артериол и венул, нарушение венозного оттока. Достоверных различий в данных реоэнцефалографии в обеих группах пациентов не наблюдалось. Через месяц после начала приема препарата мы не наблюдали достоверной динамики РЭГ. Через 2 месяца у 13 (76,5 %) пациентов первой группы и 10 пациентов (76,9 %) второй группы отмечались нормализация тонуса мелких сосудов и улучшение кровенаполнения головного мозга. Положительного влияния на венозный отток из мозга под воздействием препарата Энтроп нами отмечено не было.

При обследовании молодых пациентов после перенесенной нейроинфекции и черепно-мозговой травмы, несмотря на наличие жалоб в основном на проблемы с памятью, мы выявили отсутствие на-

рушения запоминания на фоне явных признаков нарушения внимания. При применении у этих категорий пациентов ноотропного препарата Энтроп в дозе 150 мг в сутки в течение 2 месяцев мы отметили достоверное улучшение запоминания по сравнению с исходными данными; нормализацию внимания, тонуса вегетативной нервной системы и микроциркуляции головного мозга. Лучшие результаты достигнуты у пациентов после перенесенной нейроинфекции, что, видимо, свидетельствует о преобладании функциональных нарушений над структурными в коре головного мозга у пациентов этой группы в сравнении с последствиями перенесенных черепно-мозговых травм.

Отмечено, что достоверные изменения когнитивных функций мозга, а также деятельности вегетативной нервной системы наступают только через 2 месяца от начала приема препарата Энтроп, что требует соблюдения рекомендованной в инструкции длительности курса приема.

Таким образом, с учетом положительного влияния на интегративные функции, а также микроциркуляцию головного мозга, можно рекомендовать Энтроп как препарат с ноотропным и церебропротективным действием для лечения пациентов после перенесенных нейроинфекции и черепно-мозговых травм курсом не менее 2 месяцев в дозе 150 мг в сутки.

1. Белова О. В. Общая психодиагностика: методические указания. — Новосибирск: Научно-учебный центр психологии НГУ, 1996.
2. Альманах психологических тестов. — М., 1995. — С. 107— 111.
3. Заболевания вегетативной нервной системы / Под ред. А. М. Вейна. — М.: Медицина, 1991. — С. 39—84.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. Т. 1. — М.: ООО «Изд-во Новая волна», 2000. — С. 111 — 120.

Ю. И. ГОРАНСКИЙ, В. Н. ГЕРЦЕВ

ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Одесский государственный медицинский университет**(г. Одесса)*

В последние годы в Украине неуклонно возрастает распространенность цереброваскулярных заболеваний, так, если в 1995 году она составляла 4526,8 на 100 тыс. населения, то в 2004 году этот показатель увеличился в 1,8 раза и составил уже 7873,5 на 100 тыс. населения. Также возрастает и заболеваемость цереброваскулярными заболеваниями, так, если в 1995 году она составляла 581,5 на 100 тыс. населения, то в 2004 году составила уже 1009,6 на 100 тыс. населения, то есть увеличилась почти в 1,7 раза. Увеличение распространенности и заболеваемости от цереброваскулярных заболеваний произошло за счет больных с хронической прогрессирующей формой сосудистой мозговой недостаточности — дисциркуляторной энцефалопатией. Только в 2004 году зарегистрировано около 2,8 млн больных с этой патологией. Одним из проявлений дисциркуляторной энцефалопатии, приводящим к снижению трудоспособности, социальной активности и качества жизни больных, является снижение когнитивных функций [1].

Цель исследования — изучить влияние препарата «Энтроп» (АО «Олайнфарм», Латвия) на состояние когнитивной сферы, эмоциональный фон и зависимое от здоровья качество жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Изучены результаты лечения 60 больных с дисциркуляторной энцефалопатией второй степени смешанного (атеросклеротического и гипертонического) генеза, 30 — в контрольной группе, получавшей базовую терапию, 30 — в экспериментальной, где к базовой терапии был добавлен энтроп в стандартной дозировке (100 мг в сутки). Группы были сопоставимы по полу — 46,7 % мужчин, 53,3 % — женщин, а также возрасту (средний возраст — 50 лет, в диапазоне от 45 до 66 лет).

Проводилось общее неврологическое обследование традиционным клиническим методом с учетом субъективных и объективных симптомов, а также применялся целый ряд дополнительных методик.

Для исследования кратковременной слуховой памяти использовалась проба на запоминание 10 слов.

Для оценки качества жизни пациентов использовалась Краткая Версия Опросника Здоровья (MOS 36-Item Short-Form Health Survey, или MOS SF-36, автор — Ware J. E., 1992) [2]. Опросник измеряет общее здоровье, то есть те составляющие здоровья, которые не являются специфичными для возрастных групп, определенных заболеваний или программ лечения. Нами была использована

русскоязычная версия опросника, созданная российскими исследователями Межнародного Центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, г. Санкт-Петербург) в 1998 году, использованная для изучения качества жизни 2114 жителей Санкт-Петербурга [3, 4]. Данная версия опросника SF-36 обладает надежными психометрическими свойствами [5,6]. Опросник содержит 11 пунктов, некоторые из них, в свою очередь, имеют от трех до десяти подпунктов, общее число вопросов — 36. Вопросы отражают общую самооценку здоровья в динамике за последний год, а также 8 сфер (субшкал) здоровья: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психологическое здоровье [8].

Для выявления наличия и степени выраженности тревожных и депрессивных расстройств у пациентов использовалась русскоязычная версия Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale или HADS), разработанной Zigmond A. и Snaith R. в 1983 году [9,10]. Шкала является валидной и предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии [11, 12]. Шкала имеет 14 утверждений, при этом нечетные пункты (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) составляют субшкалу тревоги, а четные пункты (2, 4, 6, 8, 10, 12,14) — субшкалу депрессии. Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответов, которые отражают градации выраженности признака и кодируются по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). Итоговая сумма баллов подсчитывается отдельно для субшкалы тревоги и для субшкалы депрессии. Выделяют следующие области значений суммарного балла по каждой субшкале: 0—7 баллов — норма; 8—10 баллов — субклинически выраженная тревога или депрессия; 11 и более баллов — клинически выраженная тревога или депрессия.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью лицензионной статистической программы Stadia 6.3 (лицензия № 1362) с использованием критериев Вилкоксона и Колмогорова — Смирнова.

В результате изучения влияния различных методов лечения на состояние кратковременной слуховой памяти нами были выявлены статистически значимые различия в количестве воспроизведенных слов

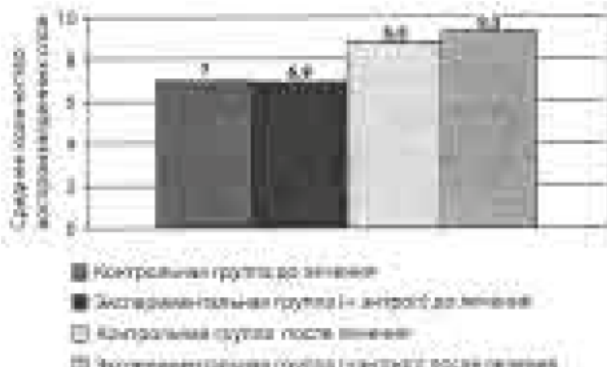


Рис. 1. Среднее количество воспринимаемых слов

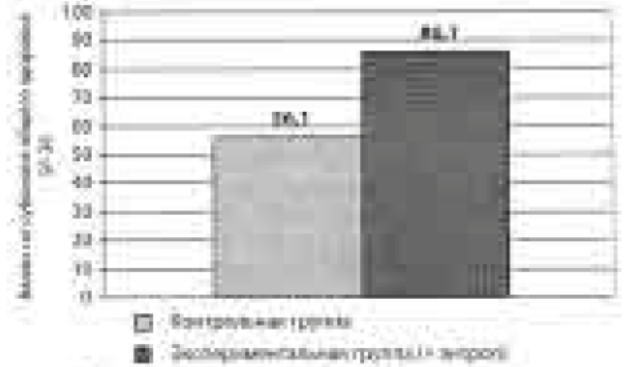


Рис. 2. Показатели общего здоровья пациентов после лечения



Рис. 3. Показатели функционального функционирования

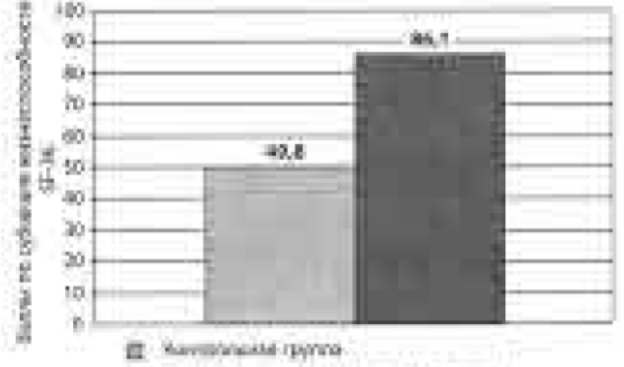


Рис. 4. Показатели качества жизни пациентов

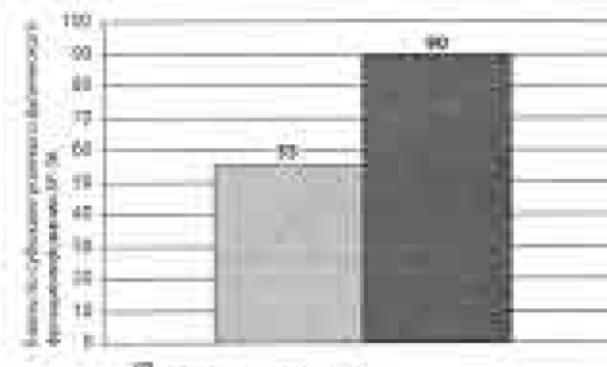


Рис. 5. Показатели ролевого функционального функционирования

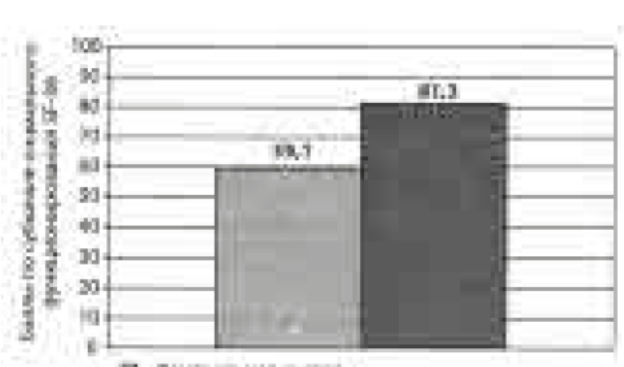


Рис. 6. Показатели социального функционирования пациентов



Рис. 7. Показатели индекса боли на качество жизни пациентов



Рис. 8. Показатели ролевого эмоционального функционирования пациентов после лечения

между экспериментальной и контрольной группами после лечения с лучшими показателями (9,3 против 8,8) у пациентов, получавших энтроп (значимость теста Колмогорова — Смирнова — 0,00008) (рис. 1).

Изучение параметров качества жизни у пациентов экспериментальной и контрольной группы до лечения не выявило их существенной разницы. Изучение параметров качества жизни у пациентов экспериментальной и контрольной группы после лечения выявило улучшение параметров по всем субшкалам опросника с лучшими результатами лечения у пациентов, получавших энтроп, при этом наибольший эффект отмечался в областях ролевого эмоционального функционирования и психологического здоровья (значимость критерия Колмогорова — Смирнова менее 0,05). Детально параметры качества жизни представлены ниже (рис. 2—8).

Показатели общего здоровья у пациентов, получавших базовую терапию (56,1 балла), составили 65,2 % от показателей у пациентов, получавших базовую терапию + энтроп (86,1 балла), принятых за 100 %.

Показатели ролевого физического функционирования у пациентов, получавших базовую терапию (55 баллов), составили 61 % от показателей у пациентов, получавших базовую терапию + энтроп (90 баллов), принятых за 100 %.

Показатели боли у пациентов, получавших базовую терапию (55,3 балла), составили 66,2 % от показателей у пациентов, получавших базовую терапию + энтроп (80,5 балла), принятых за 100 %.

Показатели жизнеспособности у пациентов, получавших базовую терапию (49,8 балла), составили 62,3 % от показателей у пациентов, получавших базовую терапию + энтроп (86,1 балла), принятых за 100 %.

Показатели психологического здоровья у пациентов, получавших базовую терапию (27,6 баллов), составили 35 % от показателей у пациентов, получавших базовую терапию + энтроп (78,8 баллов), принятых за 100%.

Исследование выраженности депрессивных расстройств в соответствии с HADS у пациентов экспериментальной и контрольной группы выявило, что различий между группами до лечения не наблюдалось. Значимость теста Колмогорова — Смирнова при сравнении результатов после лечения практически равнялась нулю, т. е. различия между группами после лечения являлись статистически высоко значимы: среднее количество баллов — 3,4 в группе пациентов, получавших энтроп, и 7,5 в контрольной группе (рис. 10).

Показатели социального функционирования у пациентов, получавших базовую терапию (59,1 балла), составили 72,7 % от показателей у пациентов, получавших базовую терапию + энтроп (81,3 балла), принятых за 100%.

Показатели ролевого эмоционального функционирования у пациентов, получавших базовую терапию, составили 57,7 % от показателей у пациентов, получавших базовую терапию + энтроп, принятых за 100 %.

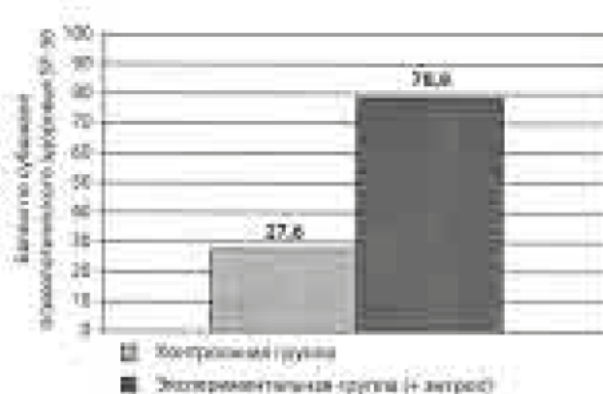


Рис. 9. Показатели качества общего здоровья пациентов после лечения

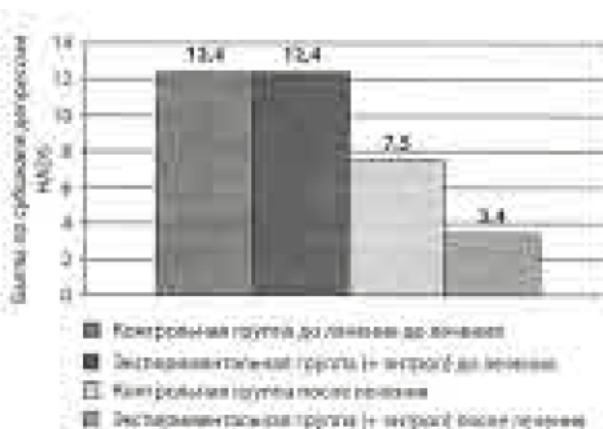


Рис. 10. Данные по выраженности депрессивных расстройств

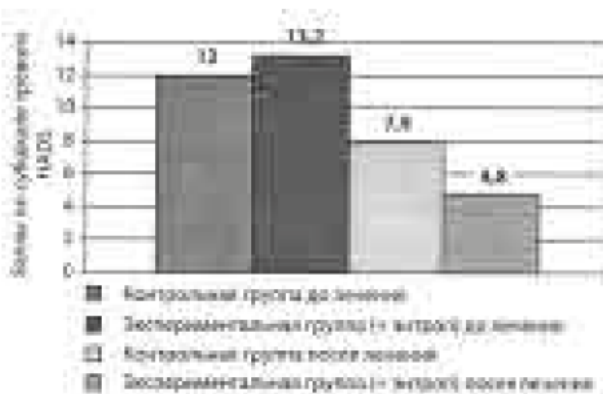


Рис. 11. Данные по выраженности тревожных расстройств

Средний уровень тревожных расстройств до лечения был выше в экспериментальной группе — 13,2 против 12,0 баллов в контрольной группе. Значимость теста Колмогорова — Смирнова при сравнении результатов лечения практически равна нулю, т. е. различия между группами после лечения статистически высоко значимы, с лучшими показателями у пациентов, получавших энтроп: средние значения — 4,8 балла у пациентов экспериментальной группы против 7,9 у пациентов контрольной группы (рис. 11).

Положительные результаты лечения, заключающиеся в улучшении слуховой памяти, уменьшении выраженности тревожных и депрессивных расстройств, улучшении показателей зависящего от здоровья качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II степени отмечены нами и в контрольной, и в экспериментальной группе.

При этом в группе пациентов, получавших энтроп, отмечается статистически более значимое

улучшение показателей когнитивных функций, состояния психоэмоциональной сферы и зависящего от здоровья качества жизни.

Применение энтропа в составе стандартной комплексной терапии способствует улучшению результатов лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией II степени. Таким образом, препарат энтроп может быть рекомендован для включения в комплексную терапию дисциркуляторной энцефалопатии.

1. Міщенко Т. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку. — 2006. — № 1. — С. 3—7.
2. Ware J. E., Sherbourne C. D. The MOS 36-Item short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection // Med. Care. — 1992. — Vol. 30, № 6. — P. 473—483.
3. Кудряшова И. В. Ранняя диагностика хронического панкреатита с позиции использования ультразвуковой томографии и индекса качества жизни: Метод, рекоменд. — Смоленск: СГМА, 2003. — С 8—14.
4. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб.: Изд. Дом Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир, 2002. — 320 с.
5. Новик А. А., Ионова Т. И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — 140 с.
6. Новик А. А., Ионова Т. И., Шуваев В. А., Киштович А. В. Качество жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки России // Исследование качества жизни в медицине: Матер, науч. конф. — СПб., 2000. — С. 97—98.
7. Шевченко Ю. Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении России // Исследование качества жизни в медицине: Матер, науч. конф. — СПб., 2000. — С. 3—22.
8. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. — М., 2004. — С. 204—207.
9. Сыропятов О. Г., Дзеружинская Н. А., Астапов Ю. Н., Иванцова Г. В. Ранняя диагностика и лечение депрессии в общей медицинской практике (Гелариум-тест). — Киев: Украинская военно-медицинская академия, 2003. Издано при спонсорской поддержке компании «БИОНОРИКА АГ».
10. Zigmond A. S., Snaith R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale // Acta Psychiatr. Scand. — 1983. — Vol. 67. — №6. — P. 361—370.
11. Botega N. J., Bio M. R., Zomignani M. A. et al. Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD // Rev. Saucte Publica. — 1995. — Vol. 29. — № 5. — P. 355—363.
12. Мішиєв В. Д. Сучасні депресивні розлади: Керівництво для лікарів. — Львів: Видавництво Мс. — 2004. — С. 65-66.

Ю. І. Горанський, В. М. Герцев
ТЕРАПІЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ
Одеський державний медичний університет
(м. Одеса)

У статті розглянуто проблему впливу цереброваскулярних захворювань на якість життя хворих. Показано, що застосування Ентропу в складі стандартної комплексної терапії дисциркуляторної енцефалопатії сприяє покращенню когнітивних функцій, зменшенню тривожно-депресивних розладів та підвищенню якості життя пацієнтів.

Y. I. Horansky, V. N. Hertsev
THERAPY FOR COGNITIVE DISORDERS AT
CEREBROVASCULAR DISEASES
Odesa State medical University
(Odesa)

The article covers the problem of impact of cerebrovascular diseases on patient quality of life. Entrop administration as a part of standard complex therapy for dyscirculatory encephalopathy is proved to favor improvement of cognitive functions, reduction of anxiety and depressive disorders and amelioration of patient quality of life.

Н.Ю. БАЧИНСКАЯ, В.А. ХОЛИН, К.Н. ПОЛЕТАЕВА

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭНТРОП ПРИ СИНДРОМЕ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», г. Киев

Цель — изучение особенностей влияния препарата Энтроп (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон) на когнитивные функции у пациентов старшего возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений (УКН).

Материалы и методы. В плацебоконтролируемом исследовании длительностью 3 месяца приняли участие 45 больных пожилого возраста с синдромом УКН. Пациенты основной группы (n=30) принимали Энтроп в дозе 100 мг 2 раза в сутки, контрольной (n=15) — препарат плацебо в такой же дозе. Группы были идентичны по полу, уровню образования, выраженности когнитивного дефицита и общей неврологической симптоматике. Всем пациентам проводили клинико-неврологическое, лабораторное, инструментальное (когнитивные вызванные потенциалы, реоэнцефалографию, электрокардиографию) и нейропсихологическое (тест MMSE, батарея тестов на лобную дисфункцию, тесты рисования часов, беглости речи, запоминания 5 слов, шкала оценки базовой и ситуативной тревожности Спилбергера—Ханина, гериатрическая шкала депрессии) исследования. Для оценки возможного влияния препарата Энтроп на динамику процессов старения центральной нервной системы (ЦНС) использовали метод определения нейро-функционального возраста ЦНС.

Результаты. Под влиянием терапии у пациентов основной группы наблюдали улучшение когнитивных функций, что проявилось в значимом увеличении показателя шкалы MMSE. По сравнению с исходным уровнем установлено достоверное улучшение показателей, характеризующих ориентировку во времени, способность к счету, концентрацию внимания и кратковременную память. Также отмечено уменьшение проявлений лобной дисфункции, улучшение показателей, характеризующих конструктивный праксис, зрительно-пространственную координацию. У пациентов основной группы позитивные результаты были отмечены при анализе нарушений в семантической и категориальной составляющих функции речи, достоверно снизились показатели ситуативной и личностной (базисной) тревожности. Также отмечено достоверное снижение показателя выраженности депрессивных симптомов. Достоверно изменились параметры латентности и амплитуды компонентов N2 и P3 когнитивного комплекса P300 вызванного потенциала. Препарат достоверно влиял на функциональное состояние ЦНС, что проявлялось в уменьшении параметра биологического возраста пациентов основной группы.

Выводы. Полученные результаты лечения препаратом Энтроп пациентов старшего возраста с синдромом УКН свидетельствуют о полимодальном действии препарата, которое проявлялось в положительном влиянии на различные когнитивные домены. Препарат также обладает анксиолитическим и антидепрессивным профилем активности при хорошей переносимости.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения, возраст, лечение, Энтроп.

Согласно современным представлениям синдром умеренных когнитивных нарушений (УКН) рассматривают как промежуточное состояние между возрастными изменениями центральной нервной системы (ЦНС) и начальной клинической стадией деменции. В последние годы предпринимаются попытки определить ранние проявления когнитивного дефицита с целью использования превентивных и болезнь-модифицирующих методов лечения [29, 30]. Установлено, что синдром УКН является высоким фактором риска развития болезни Альцгеймера или другой формы деменции [24, 25, 27]. Синдром УКН представляет собой достаточно гетерогенное состояние, при котором патогенетические механизмы собственно патологического процесса, вероятно, связаны с общими механизмами старения мозга [28]. Данное состояние характеризуется признака-

ми ухудшения памяти и/или общим когнитивным снижением при отсутствии синдрома деменции [4]. Для синдрома УКН характерно ухудшение познавательной деятельности, которое обуславливает трудности при выполнении сложных видов профессиональной и социальной активности.

Формализованные критерии УКН:

- жалобы больного на снижение памяти и/или других познавательных функций, подтверждаемые информантом (обычно членом семьи), и выявляемое объективно легкое когнитивное снижение, по крайней мере, в тестах исследования памяти;
- признаки когнитивного дефицита соответствуют 3-й стадии по шкале Global Deterioration Scale и 0,5 балла по шкале Clinical Dementia Rating;

- диагноз деменции не может быть поставлен;
- повседневная активность остается сохранной, хотя возможно легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности.

Проблема фармакотерапии синдрома УКН в настоящее время является чрезвычайно актуальной. Стратегия, направленная на раннее установление особенностей нарушения когнитивных функций у лиц старшего возраста, позволяет своевременно применить патогенетическую превентивную и стабилизирующую терапию и, следовательно, способствует активному, продуктивному долголетию, улучшению качества жизни как больных, так и их окружения. Фармакологическая оптимизация функционального состояния головного мозга у лиц старшего возраста с синдромом УКН предполагает использование препаратов, оказывающих влияние на основные звенья патогенеза. Согласно современным представлениям, наиболее перспективными препаратами являются лекарственные средства, обладающие многопрофильным действием, поскольку процесс старения мозга и его частное проявление в виде патологических процессов в когнитивной сфере являются мультитопными и гетерохронными. С учетом механизма действия применение ноотропных лекарственных средств представляется обоснованным при синдроме УКН. Среди них особого внимания заслуживает группа пирролидоновых производных. Последние влияют на основные синаптические системы — холинергическую, адренергическую, дофаминергическую, ГАМК-ергическую и глутаматергическую, которые вовлечены в патогенез когнитивных нарушений при старении [5]. Механизм нейрохимических эффектов пирролидоновых ноотропов определяется также стимуляцией метаболических, биоэнергетических и пластических процессов в головном мозге, в т. ч. усилением синтеза белка и фосфолипидов. Ряд исследований, посвященных исследованию эффективности применения ноотропных лекарственных средств, продемонстрировали обнадеживающие результаты [3].

Новый оригинальный препарат Энтроп (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон) заслуживает особого внимания. Данный препарат представляет собой фенильное производное рацетамового ряда. С клинической точки зрения, уникальность препарата заключается в широте его спектра действия и терапевтических доз.

В экспериментальных моделях было показано, что N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон обладает значительно выраженным антиамнестическим действием. Препарат оказался активным в первую очередь в отношении никотиновых холинергических и глутаматных NMDA-рецепторов. Так, под влиянием N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидона больше всего увеличилась концентрация NMDA-рецепторов в гиппокампе (на 65 % относительно группы плацебо), никотиновых

рецепторов в коре мозга (на 56 % относительно группы плацебо) и D3-дофаминовых рецепторов в стриатуме [11]. Таким образом, препарат оказывает фармакологическое действие на наиболее важные, с точки зрения патогенеза мнестических нарушений, мишени.

Показано, что Энтроп улучшает процессы обучения, способствует процессу консолидации памяти, восстанавливает и стабилизирует нарушенные интегративные функции мозга. По выраженности ноотропной активности данный препарат превосходит другие циклические производные ГАМК, в частности стандарт ноотропов — пирацетам [9, 13]. Энтроп позитивно влияет на метаболизм и кровообращение головного мозга: стимулирует окислительно-восстановительные процессы, улучшает региональное кровообращение в ишемизированных зонах мозга, повышает утилизацию глюкозы; выявляет умеренную анксиолитическую активность и антидепрессивное действие.

Цель исследования — изучить влияние препарата на мнестическую и эмоциональную сферу пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с синдромом УКН [34]. Критериями исключения были перенесенный инсульт, черепно-мозговая травма, грубые двигательные или сенсорные нарушения, а также тяжелая соматическая патология, выраженная депрессия и другие клинически значимые неврологические или психические заболевания. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от получаемой терапии: группа активного препарата (30 человек) и группа плацебо (15). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, уровню образования, выраженности когнитивных нарушений и неврологической симптоматике. Средний балл мини-теста ментального обследования (MMSE) в основной группе составил $(25,66 \pm 0,7)$ балла, в контрольной — $(26,0 \pm 0,9)$ балла. Средний возраст лиц контрольной и основной группы — соответственно $(68,2 \pm 5,5)$ и $(67,7 \pm 6,4)$ года. Препарат назначали в течение 3 месяцев. Режим дозирования: 100 мг активного препарата 2 раза в день (прием второй таблетки не позднее 16.00) и аналогичная доза препарата плацебо. Пациенты, участвующие в исследовании, не получали седативные, снотворные средства, транквилизаторы, стимуляторы ЦНС, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, модуляторы NMDA-рецепторов, антидепрессанты.

Проведено клиничко-неврологическое, лабораторное, инструментальное (когнитивные вызванные потенциалы (КВП), реоэнцефалография (РЭГ), электрокардиография (ЭКГ)) и нейропсихологическое исследование. Нейропсихологическое обследование включало MMSE [23], батарею тестов лобной дисфункции [21], тест рисования часов [32], тест беглости речи [26], состоящий из вербальных

и категориальных ассоциаций, тест запоминания 5 слов [22]. Для оценки влияния препарата на эмоциональную сферу использовали шкалу оценки базовой и ситуативной тревожности Спилбергера — Ханина [10] и гериатрическую шкалу депрессии [36]. Оценивали также субъективную неврологическую симптоматику с помощью рейтинговой шкалы субъективных неврологических симптомов.

Для регистрации и анализа когнитивных вызванных потенциалов был использован аппаратно-программный компьютерный комплекс «NeuroCom», разработанный в НТЦ радиоэлектронных медицинских приборов и технологий «ХАИ-Медика» при Национальном аэрокосмическом университете «ХАИ», (Харьков). В качестве регистратора биопотенциалов использовали 19-канальный ЭЭГ-усилитель биопотенциалов с монополярной регистрацией сигналов отведений. Когнитивные вызванные потенциалы исследовали в парадигме случайно возникающего события (P300). Нами была использована методика со стимулами звуковой модальности. Для регистрации когнитивных вызванных потенциалов использовали электроды С3 и С4, в качестве референтов — аурикулярные электроды А1/А2, для заземления — электрод Fpz. Для исключения артефактов использовали алгоритм ICA (independent component analysis — анализ независимых компонент). Применяли режекцию сигнала, превышающего по амплитуде 100 мкВ. Основными показателями для анализа когнитивных вызванных потенциалов служили параметры латентности и амплитуды компонентов комплекса вызванных ответов. Оценивали латентность появления пиков N2, P3, N3 и их амплитуду.

Измерение амплитуды проводили от пика до пика. Данный комплекс параметров отражает особенности обработки информации и состояние оперативной памяти.

Регистрацию РЭГ проводили с использованием 4-канального реографа «4РГ-ІМ» с записью на электрокардиографе «Элкар-6» с фронтостоядальным наложением электродов. Состояние церебральной гемодинамики оценивали с помощью основных параметров РЭГ: показателя А/К (отношение амплитуды к калибровочному сигналу), характеризующего суммарное пульсовое кровенаполнение исследуемой области, и время анакроты (а), характеризующее тонус и эластичность сосудов.

Для оценки динамики процессов старения в Институте геронтологии АМН Украины (Киев) был разработан метод определения биологического возраста. Биологический возраст — это величина, выраженная в единицах времени (годах) и определяемая путем соотношения значений индивидуальных показателей маркеров с эталонными среднепопуляционными кривыми зависимости изменения этих маркеров от календарного возраста [14]. В настоящем исследовании использовали парциальную модель нейро-функционального биологического возраста (НФБВ) [12]. Модель была разработана на

основании множественной линейной регрессии с использованием наборов маркеров, тесно коррелирующих с календарным возрастом.

Все нижеприведенные данные являются результатами собственных исследований. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента. Статистическую обработку проводили в программной среде Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Наиболее часто предъявляемыми были жалобы дисмнестического характера. Отмечены проблемы с концентрацией внимания, трудности в усвоении двигательных паттернов, нарушения зрительно-пространственных функций, а также жалобы астенического характера и симптомы, отражающие нарушения в эмоциональной сфере. В результате проведенного лечения в основной группе значительно уменьшился общий балл рейтинговой шкалы симптомов. Характер и динамика изменения основных неврологических симптомов под влиянием лечения в основной и контрольной группах представлены на рис. 1-3.

Отмечено достоверное уменьшение нарушений памяти и в эмоциональной сфере. Значительное уменьшение выраженности симптомов, связанных с астенией, согласуется с результатами исследований, проведенных на более молодой группе испытуемых с астеническим синдромом или синдромом хронической усталости [1,2,8]. Возможно, данный эффект препарата связан с влиянием на процессы клеточного энергетического обмена, которые могут быть лимитирующими звеньями метаболизма в пожилом возрасте и при ряде возраст-зависимых патологических состояний.

Результаты исследования подтвердили эффективность препарата относительно его влияния на общее состояние когнитивных функций, оцененных с помощью теста MMSE. Как известно, методика MMSE, представляет собой скрининговый инструмент оценки когнитивной сферы. Изменение показателя данного теста за непродолжительный период под влиянием какого-либо вмешательства может

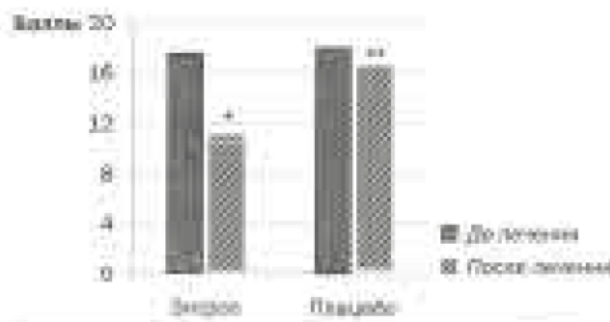


Рис. 1. Общий балл рейтинговой шкалы субъективной неврологической симптоматики у больных с синдромом ВД 70 лет, включенных в лечение Энтропол и плацебо: *р < 0,05 по сравнению с контролем; **р < 0,05 по сравнению с другой группой.

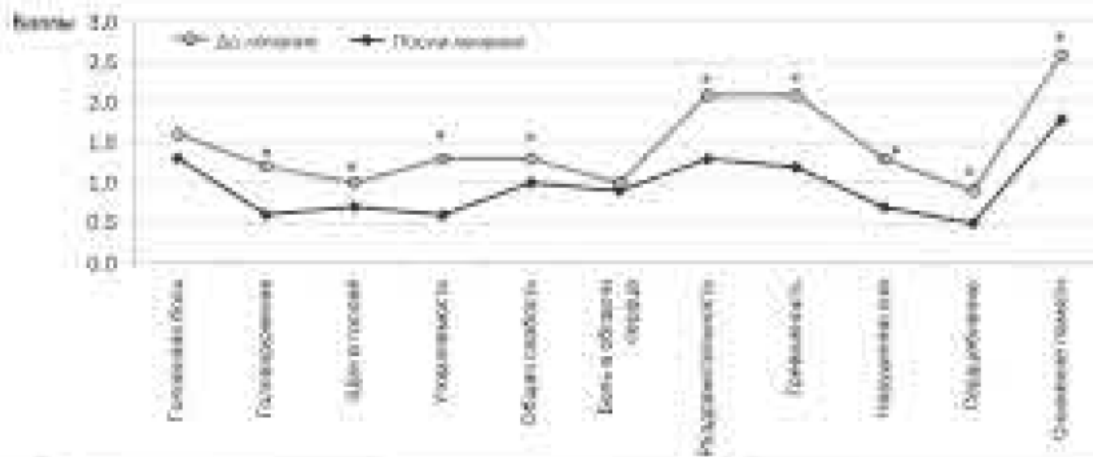


Рис. 2. Динамика выраженности субкортикальных симптомов в основной группе. * $p < 0.05$ по сравнению с данными до лечения.

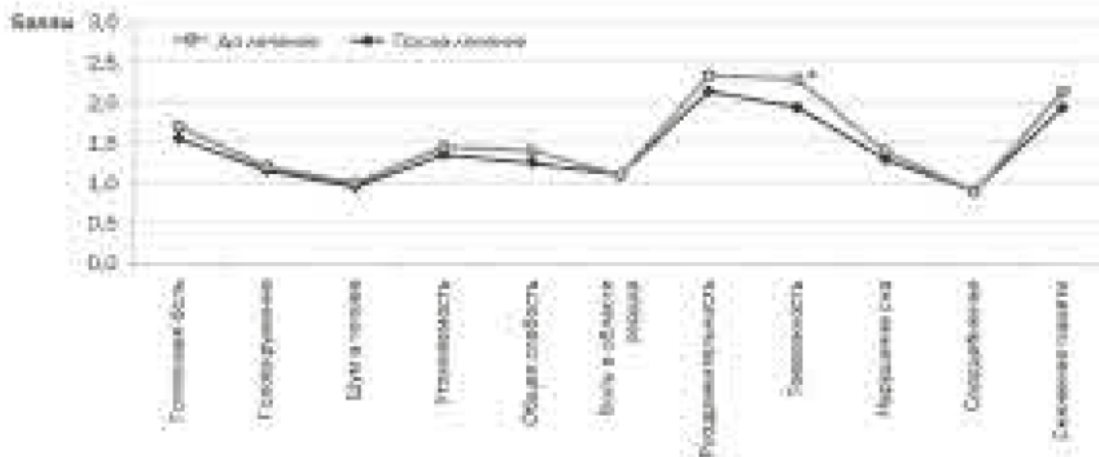


Рис. 3. Динамика выраженности субкортикальных симптомов в контрольной группе. * $p < 0.05$ по сравнению с данными до лечения.

рассматриваться как достаточно мощный фактор влияния последнего на когнитивные функции. В исследованиях, посвященных клинической оценке влияния лекарственных препаратов на состояние пациентов с деменцией, клинически значимым считают изменение показателя данного теста на два балла. В исследованиях, посвященных синдрому УКН, не получено однозначных результатов однако представляется, что аналогичные изменения также имеют клиническое значение.

После окончания курса терапии улучшение когнитивных функций в основной группе проявилось значительным увеличением показателя шкалы MMSE, тогда как в группе плацебо общий балл практически не изменился (табл. 1). По сравнению с исходным уровнем установлено достоверное улучшение показателей, характеризующих ориентировку во времени, способность к счету, концентрацию внимания и кратковременную память.

Нарушения, отмечаемые у пациентов с синдромом УКН, носят полимодальный характер и затрагивают различные когнитивные домены, что собственно и послужило поводом для выделения

различных подтипов данного синдрома. Важными, как с клинической, так и с прогностической точек зрения, являются изменения в исполнительных функциях. Исполнительные функции являются основополагающими в обеспечении интегративной деятельности мозга и поведения человека. Повреждение корково-подкоркового взаимодействия вызывает синдром «разобщения», который лежит в основе развития когнитивного дефекта при сосудистых поражениях головного мозга, проявляясь нарушениями исполнительных функций [17]. Достаточно часто данные изменения обуславливают затруднения в выполнении сложных поведенческих программ. В настоящем исследовании оценивали нарушения исполнительных функций с помощью батареи тестов оценки лобной дисфункции, предложенной французским неврологом Дюбуа. В батарею тестов входят задания на оценку способности к концептуализации, простая и сложная реакции выбора, реакция усвоения ритма, исследование хватательного рефлекса. Результаты динамики показателей данного теста представлены в табл. 2.

Уменьшение проявлений лобной дисфункции, по-видимому, является отражением улучшения нейрометаболизма и кровообращения головного мозга под влиянием лечения Энтропом. В ряде исследований показано влияние действующей субстанции лекарственного средства на систему мозгового кровообращения [33, 35]. Согласно полученным нами данным с использованием РЭГ, Энтроп существенно улучшал мозговое кровенаполнение, в то время как в группе контроля изменений не отмечено.

В результате проведенного лечения установлено также улучшение показателей, характеризующих конструктивный праксис, зрительно-пространственную координацию, которые оценивали с помощью теста рисования часов (табл. 3.)

В ряде исследований показан информативный характер оценки мнестического домена когнитивных функций с помощью теста запоминания 5 слов. Данный тест имеет высокие показатели чувствительности и специфичности относительно оценки когнитивного дефицита. Результаты теста представлены в табл. 4.

Тест рисования часов является скрининговым инструментом для диагностики когнитивных нарушений, в первую очередь — исполнительных функций и праксиса. Современные нейровизуализационные и нейропсихологические исследования, проведенные у пациентов, страдающих УКН и начальной стадией деменции, показали что нарушения выполнения теста ассоциировались с повреждением в правой париетальной и левой нижней фронто-парието-оперкулярной коре, причем визуально-пространственные ошибки наблюдали преимущественно у пациентов с повреждением правой гемисферы, а ошибки в обозначении времени — у пациентов с локализацией повреждения в левой гемисфере [7]. Выполнение данного теста тесно коррелировало с региональным кровотоком в левой гиппокампальной области: пациенты, успешно справившиеся с тестом, имели достоверно более высокий показатель кровотока по сравнению с теми, кто испытывал трудности при его выполнении [6]. Таким образом, улучшение выполнения данного теста у пациентов, принимавших Энтроп, может свидетельствовать о позитивных сдвигах в функциональной деятельности структур мозга, ответственных за оперативные и пространственные способности при обработке информации.

Формирующийся когнитивный дефицит у лиц

старшего возраста проявляется нарушениями речевой функции, являющейся в значительной степени инструментом мышления. Слово, как составляющее понятийного процесса, связано с рядом когнитивных и эмоциональных ассоциаций. В исследо-

Таблица 1
Динамика общего Балла теста MMSE (M ± SD) у больных с синдромом УКН

Показатель	Энтроп	Плацебо
До лечения	25,68 ± 0,7	26,0 ± 0,9
После лечения	27,65 ± 0,68*	26,2 ± 1,0

* Достоверность различий между показателями до и после лечения (p < 0,05)

Таблица 2
Суммарный балл батареи тестов оценки лобной дисфункции у больных с синдромом УКН (M ± SD)

Показатель	Энтроп	Плацебо
До лечения	14,29 ± 1,95	15,04 ± 1,88
После лечения	16,57 ± 1,53*	14,98 ± 1,73*

* Достоверность различий между показателями до и после лечения (p < 0,05)

* достоверность различий между показателями основной и контрольной группы (p < 0,05)

Таблица 3
Показатель теста рисования часов у больных с синдромом УКН (M ± SD), Баллы

Показатель	Энтроп	Плацебо
До лечения	8,28 ± 0,61	8,6 ± 1,09
После лечения	9,07 ± 0,98*	8,71 ± 1,13

* Достоверность различий между показателями до и после лечения (p < 0,05)

Таблица 4
Показатель теста запоминания 5 слов у больных с синдромом УКН (M ± SD), Баллы

Показатель	Энтроп	Плацебо
До лечения	8,43 ± 1,37	8,85 ± 1,19
После лечения	9,09 ± 1,08*	8,86 ± 1,01

* Достоверность различий между показателями до и после лечения (p < 0,05)

Таблица 5
Показатель теста Биклосты речи у больных с синдромом УКН (M ± SD), Баллы

Показатель	Энтроп		Плацебо	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Экспрессивная дисфазия	12,31 ± 3,36	14,46 ± 3,85*	12,21 ± 3,73	13,0 ± 3,44*
Непроизвольный воспроизводен	14,18 ± 3,23	16,0 ± 3,30*	14,05 ± 3,01	14,50 ± 3,2*

* Достоверность различий между показателями до и после лечения (p < 0,05)

* достоверность различий между показателями основной и контрольной групп (p < 0,05)

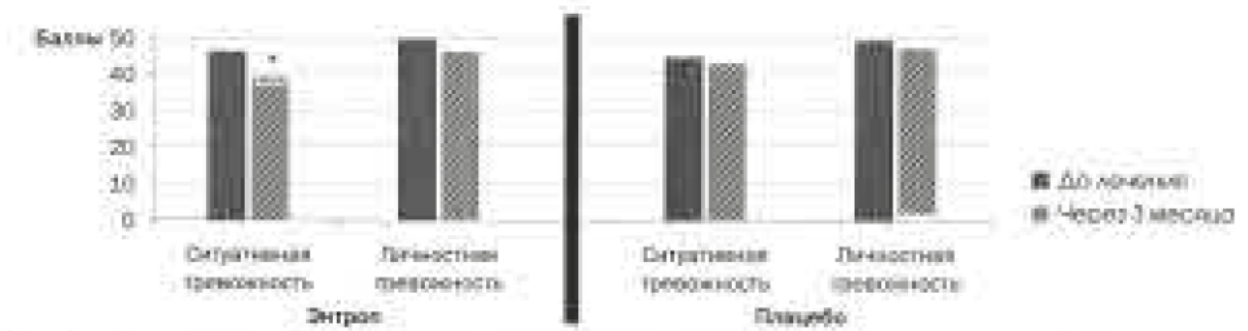


Рис. 4. Уровень личностной и ситуативной тревожности под влиянием лечения препаратом Энтроп и плацебо, оцененный по шкале Спичбергера — Хоннга. * $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения

ваниях показано, что нарушения семантической и категориальной составляющих функции речи связаны с вовлечением в патологический процесс как фронтальных, так и височных зон мозга [19]. В нашем исследовании речевую функцию оценивали с помощью теста беглости речи (табл. 5).

Нарушения, определяемые с помощью данного теста, проявляются при синдроме УКН, особенно при амнестическом его типе [18]. Улучшение показателей теста беглости речи под влиянием лечения препаратом Энтроп свидетельствует о его позитивном влиянии на структуры мозга, связанные с семантической и категориальной речью (в первую очередь с височной и лобной долями мозга).

У лиц старшего возраста часто отмечают нарушения в эмоциональной сфере. Данные изменения проявляются в виде симптомов тревоги и депрессии различной степени выраженности. Нарушения эмоционального регистра имеют как психосоциальные, так и определенные биологические механизмы, связанные в значительной степени с индивидуальными особенностями нейрометаболизма, старения ЦНС, а также нарушениями кровообращения в головном мозге. Показано, что депрессивные симптомы ассоциируются с повышенным риском развития синдрома УКН [20]. Результаты применения у пациентов с синдромом УКН препарата Энтроп свидетельствуют о его положительном влиянии на эмоциональную сферу, что проявлялось анксиолитическим и стабилизирующим относительно эмоционального реагирования эффектами. Так, после курса лечения, достоверно снизились показатели ситуативной и личностной (базисной) тревожности (рис. 4), показатель выраженности депрессив-

ных симптомов (табл. 6). Полученные эффекты можно объяснить влиянием препарата на ряд нейротрансмиттерных систем, вовлеченных в систему эмоционального реагирования, и на течение энергетических процессов в нейронах, а также вазоактивным эффектом. Важное значение может иметь комплексное взаимодействие когнитивной и эмоциональных систем мозга в целостном поведении индивида. Улучшение, отмечаемое в когнитивной сфере, характеризующееся позитивными сдвигами во внутренней картине болезни и более адекватной когнитивной оценкой происходящего, в свою очередь, отражается не только на познавательных функциях, но и на эмоциональной сфере.

Согласно современным представлениям, КВП, в частности когнитивный комплекс вызванного ответа P300, являются параметром, отражающим особенности восприятия и переработки получаемой информации, а также показателем, характеризующим оперативную память, и поэтому могут служить достаточно надежным показателем оценки изменения когнитивных функций под влиянием лечения. Нашими исследованиями показано, что пациенты с синдромом УКН по ряду параметров КВП достоверно отличаются от индивидов без когнитивных нарушений [15].

Полученные результаты свидетельствуют о значительном улучшении процесса обработки информации после курса лечения у пациентов основной группы. Так, достоверно изменились параметры латентности и амплитуды компонентов N2 и P3 когнитивного комплекса P300 вызванного потенциала. Выявлено позитивное влияние препарата на процессы, связанные с синаптической и нейрональной пластичностью. Клиническая релевантность полученных данных обеспечивается тесной корреляцией между параметрами КВП и показателями нейропсихологических тестов и отсутствием достоверной положительной динамики изменений параметров КВП в группе плацебо (рис. 5, 6).

Таким образом, результаты данного исследования показали, что у пациентов основной группы после курса лечения препаратом Энтроп улучшаются качественные и количественные характеристики когнитивных процессов. Ведущую роль в развитии

Таблица 6
Уровень депрессивных симптомов у пациентов с синдромом УКН по гернатрической шкале депрессии (M ± SD, баллы)

Показатель	Энтроп	Плацебо
До лечения	14,15 ± 6,51	14,38 ± 6,3
После лечения	11,30 ± 6,35*	13,05 ± 6,5

*Достоверность (решенный месяц) сравнительно до и после лечения ($p < 0,05$)

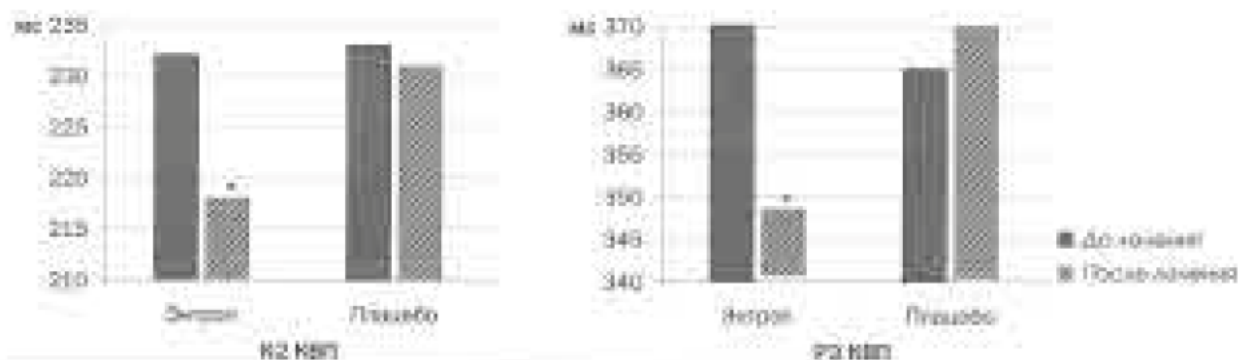


Рис. 5. Динамика амплитуды параметров N2 КВТ и P3 КВТ под влиянием лечения: * $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения.

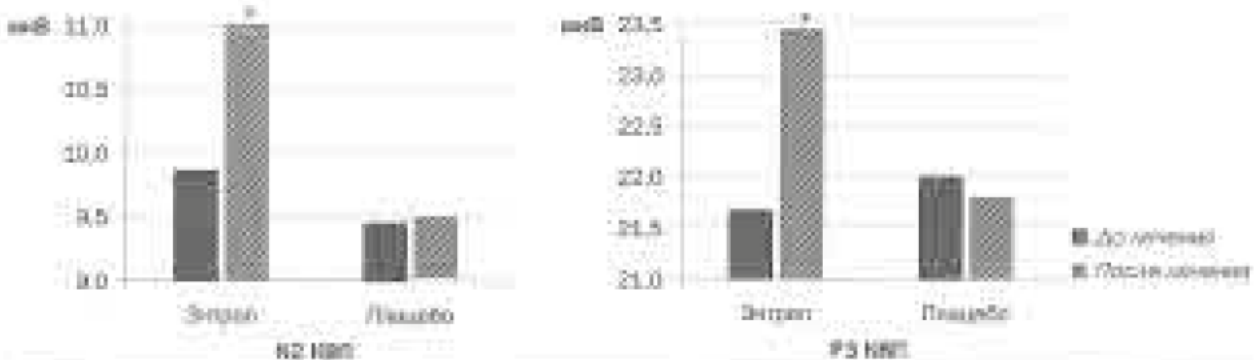


Рис. 6. Динамика амплитуды параметров N2 КВТ и P3 КВТ под влиянием лечения: * $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения.

того или иного патологического состояния у лиц старшего возраста играет скорость старения организма и его функциональных систем. Факторы, определяющие скорость старения, во многом будут связаны как с началом реализации патологической программы, так и с особенностями течения патологического процесса, поэтому определение скорости и особенностей старения той или иной функциональной системы имеет важное клиническое значение, поскольку создает предпосылки для ранней диагностики заболеваний и позволяет провести своевременную и эффективную терапевтическую коррекцию. В связи с тем, что синдром УКН относится к группе возрастзависимых патологических состояний, представлялось интересным оценить возможное влияния препарата Энтроп на динамику старения ЦНС. С этой целью была использована батарея тестов оценки нейро-функционального биологического возраста, разработанная в Институте геронтологии. Оценка параметра НФБВ позволяет судить о динамике процесса старения ЦНС, которая может быть замедленной (показатель НФБВ ниже календарного возраста индивида), нормальной (показатель НФБВ соответствует календарному возрасту) или ускоренной (показатель НФБВ выше календарного возраста). Ранее нами показано, что пациенты с синдромом УКН характеризуются преимущественно ускоренным темпом старения мозга, подтверждено тестом оценки НФБВ и изменени-

ем ряда параметров КВП [16]. Предполагается, что пациенты с ускоренным темпом старения входят в группу повышенного риска перехода синдрома УКН в болезнь Альцгеймера либо другой тип деменции. Результаты исследования свидетельствуют о модулирующем влиянии Энтропа на темп старения ЦНС у пациентов с синдромом УКН. Так, по окончании исследования у пациентов основной группы отмечено достоверное замедление темпа старения ЦНС, что отражено в уменьшении параметра НФБВ на $(3 \pm 0,8)$ года ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе данный показатель достоверно не изменился. Релевантность геропротекторного эффекта подтверждается результатами оценки показателей когнитивных вызванных потенциалов, которые, в свою очередь, отражают скорость старения индивида [31]. Полученные результаты, вероятно, обусловлены улучшением интегративной деятельности мозга за счет комплексного влияния препарата, поскольку геропротекторным эффектом обладают, как правило, препараты с мультимодальным действием.

Препарат хорошо переносился пациентами. У небольшого количества испытуемых в начале лечения возникали диспептические явления, которые носили кратковременный характер и проходили самостоятельно. Не отмечено негативного влияния препарата на параметры ЭКГ и биохимические показатели крови.

Выводы

Результаты лечения Энтропом пациентов старшего возраста с синдромом УКН свидетельствуют о полимодальном действии препарата, которое проявлялось положительным влиянием на различные когнитивные домены (память, исполнительные, зрительно-пространственные, речевые функции), а также на процесс обработки информации в целом. Препарат проявлял анксиолитический и антидепрессивный профиль активности,

обладая при этом хорошей переносимостью, что особенно важно для пожилой популяции пациентов. Особого внимания заслуживают результаты, свидетельствующие о возможном геропрокторном влиянии Энтропа (по данным оценки НФБВ).

Вышеперечисленные особенности препарата свидетельствуют о целесообразности его применения у пациентов старшего возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений.

1. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах // Рус. мед. журн. — 2004.— Т.12, № 22. — С. 1290—1292.
2. Ахапкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости // Атмосфера. Нервные болезни. — 2004.— №3. — С. 28—32.
3. Бачинська Н.Б., Демченко О.В., Полетаева К.М. та ін. Застосування препарату Прамістар у хворих похилого віку з синдромом помірних когнітивних порушень судинного генезу // Міжнар. неврол. журн. — 2008. — №1 (17).— С. 45—50.
4. Безруков В.В., Бачинская Н.Ю., Холин В.О. та ін. Синдром помірних когнітивних порушень: Метод, рекомендації. — К., 2007. — 32 с.
5. Белоусов Ю.Б., Мухина М.А. Фенотропил — ноотропный препарат нового поколения // Качественная клин, практика. — 2005. — №3.
6. Бельская Г.Н., Деревянных Е.А., Макарова Л.Д. и др. Опыт применения фенотропила при лечении больных в остром периоде инфаркта головного мозга // Атмосфера. Нервные болезни. — 2005. — №1. — С. 25—28.
7. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Багирь Л.В., Костенко Е.В. Опыт применения фенотропила при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006. — Т.5. — С. 58—60.
8. Бородин В.И., Куликова Т.Ю., Бочкарев В.К., и др. Новые возможности ноотропной терапии астенических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2006. — Т.8, №6.
9. Густое А.В., Смирнов А.А., Коршунова Ю.А., Андриянова Е.В. Фенотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2006.
10. Диагностика эмоционально-нравственного развития / Ред. и сост. И.Б. Дерманова.— СПб, 2002. — С. 124—126.
11. Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии // Атмосфера. Нервные болезни. — 2007. — №4. — С. 22—26.
12. Маньковский КБ., Полухов А.М., Карабань И.Н., Мусиенко Г.В. Биологический возраст больных паркинсонизмом в зависимости от календарного возраста и длительности заболевания // Проблемы старения и долголетия. — 1998. — Т.7, №1. — С. 26—30.
13. Спасенков Б.А., Ахапкина В.И., Спасенков М.Г. Применение ноотропного препарата Фенотропил в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии // XI рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. — М., 2004. — С. 349.
14. Токарь А.В., Войтенко В.П., Полухов А.М. Использование методики определения биологического возраста человека в донозологической диагностике: Метод. рекомендації. — К., 1990. — 14 с.
15. Холин В.А., Бачинская Н.Ю., Безруков В.В. Вызванные потенциалы у пожилых людей с синдромом мягкого когнитивного снижения // Физиол. журн. — 2006. — Т.52, №2. — С. 182—183.
16. Холин В.А., Бачинская Н.Ю., Безруков В.В. Нейрофункциональный биологический возраст у лиц пожилого возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений // Укр. неврол. журн. — 2007.— №4. — С. 24—28.
17. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Когнитивные нарушения // Неврол. журн. — 2001. — Т.6, №3. — С. 10—18.
18. Adlam A.L., Bozeat S., Arnold R. et al. Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease // Cortex. — 2006. — Vol.42(5).— P. 675—684.
19. Baldo J.V., Schwartz S., Wilkins D., Dronkers N.F. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping // J. Int. Neuropsychol. Soc. — 12(6). — P. 896—900.
20. Barnes D.E., Alexopoulos G.S., Lopez O.L. et al. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study // Arch. Gen. Psychiatry. — 2006.— Vol.63(3). — R 273—279.
21. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB. A frontal assessment battery at bedside // Neurology. — 2000. — Vol. 55.— R1621—1626.
22. Dubois B., Touchon J., Portet F. «The 5 words»: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease. — Paris: Presses Médicales, 1983.
23. Folstein M.F., Robins L.N., Heizer J.E. The Mini-mental state examination // Arch. Gen. Psychiatry. — 1983. — Vol.40(7). — P. 812.

24. Gauthier S., Reisberg B., Zaudig M. et al. Mild cognitive impairment // *Lancet*. — 2006. — Vol.367. — P. 1262—1270.
25. Gavrilova S.I., Fedorova I.B., Roshchina I.F., Korovaltseva G.I. Prognosis of the syndrome of mild cognitive impairment: the data of the biennial follow-up study // *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2007 — Vol.107. — R 4—10.
26. Lezak M. *Neuropsychological assessment*. — Oxford: Oxford University Press, 1995.
27. Maioli F., Coveri M. et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder unit // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 2007. — Vol.44, suppl.1. — P. 233—241.
28. Nordlund A., Rolstad S., Hellstrom P. The Göteborg MCI study: mild cognitive Impairment is a heterogeneous condition // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2005 — Vol.76 (11). — P. 1485—1490.
29. Petersen R.C. Mild cognitive Impairment: transition from aging to alzheimer's disease. In: *Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics* / Ed. by K. Iqbal, S.S. Sisodia & B. Winblad.— John Wiley & Sons. Ltd., 2001. — P. 141—164.
30. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch. Neurol.* — 1999. — Vol. 56. — P. 303—308.
31. Polich J. P300 in the evaluation of aging and dementia // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1991. — Vol.42. — R 304—323.
32. Sunderland T., Hill J.L., Mellow A.M. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity // *J Am. Geriatr. Soc.* — 1989. — Vol. 37 (8). — P. 725—729.
33. Takahashi M., Sato A., Nakajima K. et al. Poor performance in Clock-Drawing Test associated with visual memory deficit and reduced bilateral hippocampal and left temporoparietal regional blood flows in Alzheimer's disease patients // *Psychiatry and Clin. Neurosci.* — 2008. — Vol.62, N2. — P. 167—173.
34. Touchon J. Recent consensus efforts in the diagnosis of mild cognitive Impairment // *Psychogeriatrics*. — 2006 — Vol. 6. — R 23—25.
35. Tranel D., Rudrauf D., Vianna E., Damasio H. Does the Clock Drawing Test have focal neuroanatomical correlates? // *Neuropsychol.*— 2008. — Vol 22 (5). — P. 553—562.
36. Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report // *J. Psychiatr. Res.* — 1982—1983. — Vol.17(1). — P. 37—49.

І.В. ТОДОРІВ

КОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ З ФОКАЛЬНИМИ ЕПІЛЕПСІЯМИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Івано-Франківський національний медичний університет

Вступ

Незважаючи на значну поширеність епілепсії (близько 1% населення), лікуванню психічних, зокрема, когнітивних розладів, що супроводжують її, приділяється недостатня увага. Загальноприйнятою практикою рекомендацій щодо ведення таких хворих є монотерапія антиконвульсантами. Однак, епілепсія може дебютувати психічними, зокрема, когнітивними розладами, до яких згодом приєднуються судомні напади. Когнітивні розлади проявляються навіть за наявності в анамнезі поодиноких судомних нападів і є одними з основних факторів грубої соціальної дезадаптації та інвалідизації [2]. Перші систематичні клінічні описи порушень у психічній сфері, характері і особистості хворих на епілепсію датуються серединою XIX ст. Впродовж багатьох десятиліть склалися уявлення про особливості інтелектуально-мнестичної і емоційно-вольової сфер і особистості таких хворих. Ці уявлення нерідко переходять з одного літературного джерела в інше без урахування патоморфозу захворювання і тому не можуть достатньо відображати клінічну реальність [6]. Вони охоплюють брадіфренію, ґрунтовність, в'язкість, конкретність мислення, зниження процесів узагальнення, збіднення мови, зниження обсягу уваги і порушення її переключання, розлади пам'яті у вигляді порушення довільної репродукції, ретенції і фіксації, зниження кола зацікавлень.

На пізніх етапах розвитку хвороби з'являється виражене зниження інтелекту, деменція, яка визначається як концентрична. Цей стан властивий близько 52% усіх хворих, які стоять на обліку в психоневрологічних диспансерах [4]. Концентрична епілептична деменція полягає не тільки в значному зниженні пам'яті, вкрай ґрунтовному мисленні, але і в зосередженні уваги виключно на своєму стані, різко вираженому егоїзмі, звуженні кола зацікавлень. Як відомо, концентрична епілептична деменція поділяється на легку, помірну і тяжку. У випадку легкої деменції здатність працювати і соціальна активність у хворих повністю порушена, але зберігається здатність жити незалежно, підтримувати особисту гігієну, а також не порушується розпізнавання. У випадку помірної деменції незалежне існування можливе, але ускладнене, і такі хворі потребують догляду. У випадку важкої деменції порушена повсякденна активність. Хворі потребують постійної підтримки і догляду. Вони не здатні дотримуватись мінімальних вимог особистої гігієни. У них також порушені і рухові функції.

Когнітивні розлади та епілептична деменція часто є складовою частиною епілептичної хвороби, надто якщо епілептичне вогнище розташоване в кіркових зонах правої півкулі, таламусі, мозочку, медіобазальних утвореннях (Яворська В.О., Фломін Ю.В., Гребенюк А.В., 2008). Зазвичай, когнітивні функції формуються в результаті інтегрованої діяльності різних відділів головного мозку [5]. Наявність або відсутність когнітивних розладів суттєво впливає на розірваність міжнейрональних зв'язків. Таким чином, когнітивні розлади напряму впливають на якість життя цих хворих і значно обмежують їх у професійній діяльності.

Когнітивні розлади можна і треба лікувати на всіх стадіях епілептичної хвороби. Звичайно, лікування когнітивних розладів більш ефективне за умов максимального контролю нападів, чого можна досягти коректним призначенням антиконвульсантів, хоча останні також здатні викликати зниження когнітивних функцій.

Для лікування когнітивних розладів і концентричної епілептичної деменції застосовуються вазоактивні середники, антиагреганти, препарати метаболічної дії, тощо. Більшість з цих середників, як відомо, виявляє проконвульсивну дію. Одним із сучасних напрямів щодо корекції когнітивних розладів і деменції є терапія ноотропами, основними механізмами дії яких вважається вплив на метаболічні та біоенергетичні процеси в нервовій клітині і взаємодія з нейромедіаторними системами мозку. Доступні на сьогодні ноотропні препарати найбільш ефективні для лікування пацієнтів з легкими або помірними когнітивними розладами. Однією з причин неефективного лікування виражених когнітивних та інших коморбідних розладів є відсутність лікарських середників, що впливають на більшість патогенетичних механізмів епілептичної хвороби. Таким чином, лікування епілепсії може проходити в умовах поліпрагмазії і, як наслідок, проблем зниженого комплаєнсу.

Одним із найбільш ефективних напрямів лікування епілептичної хвороби є нейропротекція, тобто захист головного мозку як за наявності патології, так і за умов хронічного стресу [1]. Більш сучасний напрям у комплексному лікуванні, зокрема, епілепсії пов'язаний з нейромодуляцією, тобто фармакологічним впливом не тільки на окремо взятий рецептор, а на комплекс функціональних систем людини, коли забезпечується системний гомеостаз, який веде до перебудови функціональних систем. Лікарським середником, який на сьогодні

годні виявляє такий нейромодуляційний ефект, є ентроп (N-карбамоїлметил-4-феніл-2-піролідон, виробництва АТ «Олайнфарм», Латвія). Він є препаратом з ноотропним та церебропротективним ефектом, який позитивно впливає на метаболізм та кровообіг головного мозку: стимулює окисно-відновні процеси, покращує регіонарний кровообіг в ішемізованих ділянках мозку, підвищує утилізацію глюкози. Оптимізуючи енергетичні процеси головного мозку, він сприяє підвищенню стійкості центральної нервової системи до гіпоксії та токсичних чинників. Ентроп покращує процеси навчання, сприяє консолідації пам'яті, відновлює та стабілізує порушені інтегративні функції мозку; підвищує фізичну працездатність. Препарат виявляє помірну анксиолітичну та седативну дію, послаблюючи тривогу, страх, посилює і пролонгує дію снодійних, наркотичних та протипаркінсонічних засобів.

За перорального прийому препарат швидко всмоктується в тонкому кишечнику; біодоступність становить майже 100%. Максимальну концентрацію в плазмі крові відзначають через 30 хв. після прийому всередину. Період напіввиведення — 4—5 год. Препарат не зв'язується з білками плазми крові і не метаболізується в організмі. Виводиться в основному з сечею в незміненому вигляді (95% прийнятої дози впродовж 30 год.). Препарат добре розподіляється в тканинах, проникає через гемато-енцефалічний бар'єр. Максимальну концентрацію відзначають в корі лобових, скроневих і потиличних часток головного мозку, а також мозочка.

Метою даної роботи є аналіз когнітивних розладів і епілептичної деменції, що супроводжують різні види фокальної епілепсії (криптогенної та ідіопатичної) і корекція їх ентропом в дозі 100 мг на добу протягом 1—2 місяців, залежно від їхньої тяжкості.

Матеріали та методи дослідження

З цією метою було досліджено 30 пацієнтів (основна група), набраних випадковим методом з криптогенними та ідіопатичними формами епілепсії до лікування ентропом і через 40 днів після лікування. Серед обстежених були 12 жінок і 18 чоловіків віком від 18 до 59 років з тривалістю захворювання від 5 до 22 років, які здійснювали стаціонарне лікування в умовах обласної клінічної психоневрологічної лікарні або на амбулаторному прийомі у психіатра. З них 23 пацієнти (15 чоловіків і 8 жінок) проходили неодноразове лікування в умовах психіатричної лікарні.

Група порівняння складала 20 стаціонарних або амбулаторних хворих (12 чоловіків і 8 жінок), лікування яких полягало у прийомі тільки антиконвульсантів.

Група виключення — хворі з тяжкими соматичними або неврологічними розладами, важкою деменцією та психотичними розладами на момент обстеження.

Серед обстежуваних пацієнтів основної групи 13 хворих були досліджені в умовах стаціонару і 17 — в умовах амбулаторного прийому.

У 7 з обстежених стаціонарних хворих причиною епілептичної хвороби була ЧМТ, у 2 — нейроінфекція, у 1 — пухлина мозку. У інших хворих причину захворювання встановити не вдалося. Тривалість хвороби складала від 9 до 20 років з частотою нападів від 1 до 7 на місяць. Більшість пацієнтів (24) переносили розгорнуті тоніко-клонічні напади. Інші (6) — складні фокальні напади. Практично всі хворі мали численні госпіталізації (від 1 до 20, в середньому 6,9). Восьмеро з них переносили гострі епілептичні психози — сутінкові розлади свідомості і гострі епілептичні параноїди. Особливістю соціального статусу була відсутність у 7 хворих закінченої середньої освіти.

Із 17 амбулаторних пацієнтів у 2 причиною епілептичної хвороби була ЧМТ, у 2 — нейроінфекція і у 1 пацієнтки — пухлина головного мозку. У інших пацієнтів причину захворювання встановити не вдалося. Тривалість захворювання у цієї групи обстежених складала від 4 місяців до 6 років. Дев'ять пацієнтів переносили розгорнуті тоніко-клонічні напади, у інших 6 напади були складними фокальними, у 7 — поліморфними. Три пацієнти мали післянападні сутінкові розлади свідомості.

Було застосовано такі методи дослідження: клінічний, патопсихологічний і біоелектричний метод (здійснювався візуальний і спектральний аналіз ЕЕГ). Протокол патопсихологічного обстеження містив блоки самооцінки (самооцінка за 9-бальною шкалою здоров'я, характеру, інтелекту, щастя), пам'яті (запам'ятовування 10 слів і піктограми), блок уваги (віднімання від 100, таблиці Шульце, пошук антонімів і синонімів до слів), блок мислення (класифікація, виключення, асоціативний експеримент, встановлення відношень, порівняння понять, виключення, розуміння прислів'їв). Також визначався коефіцієнт інтелекту за допомогою матриць Равена.

Результати та їх обговорення

30 пацієнтів основної групи і 20 пацієнтів контрольної групи отримали повний курс лікування і обстеження згідно з дизайном дослідження. Жоден із досліджуваних пацієнтів не відмовився від лікування і обстеження. У всіх пацієнтів були виявлені різного ступеня когнітивні розлади. У хворих основної групи після курсу лікування частота нападів зменшилась у середньому на 50%, а у хворих контрольної групи — на 43%.

Під час дослідження самооцінки з'ясувалося, що після лікування ентропом у всіх хворих вона незначно зросла (рис. 1). Так, самооцінка здоров'я зросла в середньому з 4,5 до 5,5 (4 бали — «більш-менш хворий» і 5 балів — «середній стан здоров'я»). Самооцінка характеру зросла з 6,6 до 6,7 (6 балів — «непоганий характер» і 7 балів — «більш-менш добрий характер»). Самооцінка інтелекту зросла з 4,4 до 5,3 (4 бали — «більш-менш нерозумний» і 5 балів — «середні розумові здібності»). Самооцінка щастя зросла від 4,2 до 5,5 (4 бали — «мало щасливий» і 5 балів — «не дуже щасливий»).

В контрольній групі самооцінка здоров'я після лікування зросла з 4,2 до 4,6 (4 бали – «більш-менш хворий»). Самооцінка характеру зросла з 6,2 до 6,4 (6 балів – «звичайний характер»). Самооцінка інтелекту зросла з 4,2 до 4,7 (4 бали – «більш-менш незрозумий»). Самооцінка щастя зросла від 4,1 до 4,9 (4 бали – «мало щасливий»).

Таким чином, хворі основної і контрольної груп продемонстрували змінені критичні властивості, на фоні яких пацієнти основної групи після лікування ентропом виявили більше підвищення самооцінки, особливо за шкалами «самооцінка щастя», «самооцінка здоров'я» і «самооцінка інтелекту». Суб'єктивно це виявлялося як зростання впевненості у собі, зменшення почуття «меншовартості», безнадії.

Під час оцінки пам'яті виявилось, що хворі на фокальну епілепсію загалом демонструють значно нижчі мнестичні функції. У хворих основної групи в порівнянні з хворими контрольної групи ентроп більш ефективно покращував ці функції. Найбільш ефективно (на 65,9%) покращувалося запам'ятовування під час першої спроби (в середньому, від 4,28 до 7,1), і відстрочене відтворення (в середньому, з 3,7 слів до 4,6).

Пацієнти, яких лікували тільки антиконвульсантами, також продемонстрували поліпшення мнестичних функцій, особливо під час першого відтворення (на 8,6 %; в середньому, з 4,51 слів до 4,9) і відстроченого відтворення (з 3,7 слів до 4).

Таким чином, і зменшення кількості нападів, і корекція когнітивних розладів ентропом у динаміці покращують мнестичні функції хворих. Тому більш ефективною є корекція розумових розладів додатковим призначенням ентропу.

Під час дослідження уваги методом віднімання 3 від 100 у хворих основної групи виявилось, що з 30 пацієнтів 4 досліджуваних не змогли виконати завдання. У 5 пацієнтів виявилася нестійка увага. Тільки у 2 пацієнтів після лікування виявилася позитивна динаміка.

Серед досліджуваних з контрольної групи четверо пацієнтів також не змогли виконати це завдання. У 4 пацієнтів було виявлено нестійку увагу. Після корекції антиконвульсантами у 1 пацієнта незначно покращилися результати цього обстеження.

Під час дослідження уваги за таблицями Шульте серед хворих основної групи тільки у 3 пацієнтів виявилися нормальними стійкість уваги і динаміки працездатності. Двоє хворих не змогли виконати завдання. Найменший час на «проходження» таблиці складав 28 секунд, а найбільший – 4 хв. і 3 сек. У цієї групи час виконання тесту складав в середньому 117 сек. Після лікування ентропом хворі «проходили» таблицю в середньому за 105 сек.

У хворих контрольної групи під час дослідження уваги за таблицями Шульте 3 хворих не змогли виконати це дослідження. В динаміці ці хворі не продемонстрували поліпшення результатів під час «проходження» таблиць.

За результатами досліджень мислення з використанням методик на класифікацію, виключення і асоціативний експеримент 3 пацієнти основної групи не змогли виконати завдання, а 2 досліджуваних показали нормальні результати. У 17 мислення було деталізованим, у 16 – конкретно-ситуативним і у 5 – сповільненим (рис. 2). Після лікування ентропом у 6 пацієнтів виявилось зменшення деталізації, сповільнення мислення. У 7 пацієнтів із конкретно-ситуативним мисленням з'явилися ознаки логічно-образного мислення.

Серед хворих контрольної групи 19 пацієнтів змогли виконати обстеження під час дослідження мислення з використанням методик на класифікацію, виключення і асоціативний експеримент. У 7 пацієнтів виявилось деталізоване мислення, у 9 – конкретно-ситуативне і у 4 – сповільнене. Після корекції дози антиконвульсантів тільки у 2 хворих було виявлено ознаки логічного мислення і у 1 хворого зменшилася деталізація.

Під час виконання тестів на встановлення відношень, порівняння понять і розуміння прислів'їв 4 досліджуваних основної групи не змогли виконати завдання, а 3 пацієнти після лікування показали негативний результат, що, ймовірно, було пов'язано з перенесеними тяжкими психотичними розладами. Інші хворі виявили в динаміці зростання правильних відповідей на завдання.

Як бачимо на рис. 2, у хворих контрольної групи також покращувалася якість мислення, хоча і в меншій мірі.

Під час визначення коефіцієнту інтелекту за допомогою матриць Равена 2 хворих основної групи і 1 пацієнт контрольної групи не змогли виконати завдання. В середньому, у обстежуваних коефіцієнт інтелекту дорівнював 87 у хворих основної групи і 91 – у хворих контрольної групи. Під час динамічного дослідження цей показник незначно зріс (таблиця).

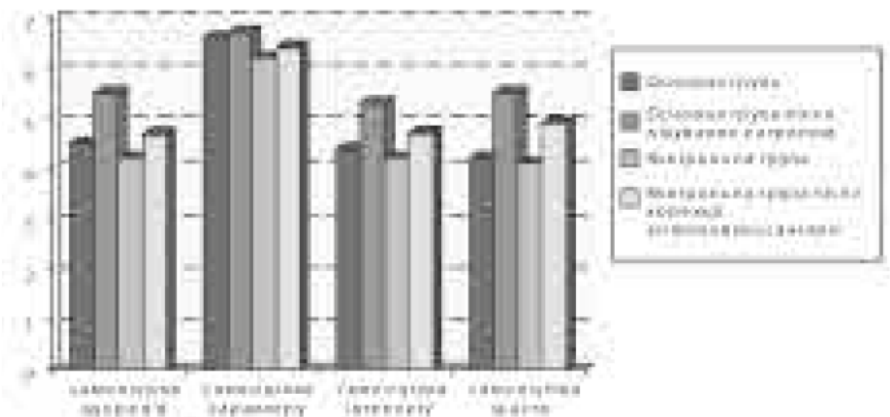


Рис. 1. Динаміка змін самооцінки за даними психологічного тестування у хворих основної і контрольної груп

Серед хворих основної групи з фокальною епілепсією і когнітивними розладами під час реєстрації ЕЕГ у 4 хворих виявилася нормальна ЕЕГ. У 4 досліджуваних був зареєстрований «плаский» варіант ЕЕГ. Він був характерний для пацієнтів з вираженою імпульсивністю, дисфоріями або значними характерологічними розладами. У 8 пацієнтів виявилися легкі або помірні дифузні розлади біоелектричної активності головного мозку і у 6 хворих виявилася генералізована, білатерально-асинхронна епілептична активність «спайк-хвиля», з більшою амплітудою в лобних або скроневих відведеннях. Причому епілептична активність була присутня в основному у амбулаторних пацієнтів віком від 18 до 29 років.

Під час повторних досліджень ЕЕГ серед хворих основної групи після лікування ентропом у 7 пацієнтів з легкими або помірними дифузними змінами ЕЕГ індекс повільних хвиль зменшився від 12% до 35%, переважно в скроневих або лобних відведеннях, що вказує на виражений вплив ентропу на функціональну активність цих структур головного мозку. Незважаючи на зменшення частоти нападів в середньому на 50%, генералізована епілептична активність зменшилася лише у 4 хворих.

У хворих контрольної групи після корекції антиконвульсивної терапії частота нападів зменшилася в середньому на 43%. При повторному ЕЕГ-дослідженні через 40 днів не спостерігалось вираженого зменшення дифузних або фокальних змін біоелектричної активності головного мозку. У 2 хворих зменшилася тривалість і амплітуда генералізованих розрядів епілептичної активності.

Висновок

Таким чином, хворі з симптоматичними або криптогенними епілепсіями демонструють знижену критику, зокрема, підвищення самооцінки за шкалами «щастя», «здоров'я» та «інтелекту». Після лікування ентропом такі пацієнти виявляють підвищення самооцінки.

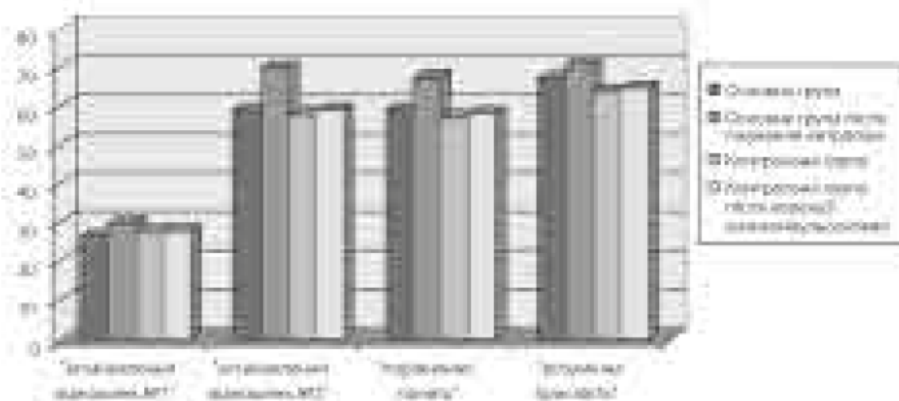


Рис. 2. Динаміка показника коефіцієнту інтелекту (IQ) у хворих основної і контрольної груп

Таблица
Динаміка показника коефіцієнту інтелекту (IQ) у хворих основної і контрольної груп

IQ	Основна група до лікування	Основна група після лікування ентропом	Контрольна група	Контрольна група після корекції медикаментозної терапії
70-80	3	2	2	2
80-90	16	14	13	12
90-100	3	3	3	4
субт	1	1	1	1

Зменшення кількості нападів і корекція когнітивних розладів ентропом у динаміці покращують мнестичні функції хворих.

У хворих і основної, і контрольної груп після корекції лікування покращилась якість мислення, але ефективніше це виявлялося у групі, де пацієнтам додатково призначався ентроп.

Дослідження біоелектричної активності головного мозку дозволяє більш ефективно контролювати динаміку функціональної недостатності головного мозку, ніж епілептичну активність головного мозку через порівняно короткий термін лікування (40 днів).

Таким чином, результати дослідження дозволяють рекомендувати ентроп в якості ноотропного препарату для комплексного лікування пацієнтів з різними формами епілепсії.

1. Бурчинський С.Г. Сучасні підходи до фармакотерапії вік-залежних порушень когнітивних функцій / С.Г. Бурчинський // Ліки. — 2007. — №3-4. — С. 17-20.
2. Тодорів І.В., Пітик М.І. Лімбічна епілепсія — клініка, патогенез, лікування [Текст] / М.І. Пітик, І.В. Тодорів. — Івано-Франківськ: Місто НВ, 2007. — 164 с.
3. Антипчук Е.Ю., Логановский К.Н., Чупровская Н.Ю. с соавт. Олатропил в лечении когнитивных нарушений у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы / Н.Ю. Чупровская, К.Н. Логановский, Е.Ю. Антипчук // Український неврологічний журнал. — 2007. — №4. — С. 75-82
4. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии / Б.А. Казаковцев. — М. — 1999.
5. Захаров В.В. Нарушение когнитивных функций как медико-социальная проблема / В.В. Захаров // Доктор Ру. — №5. — 2006. — С. 19-23.
6. Яковлева Ю.А. Формирование психических нарушений при эпилепсии / Ю.А. Яковлева // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2007. — Том 4/№ 2. — С. 21-28.

В.И. МАМЧУР, В.И. ОПРЫШКО, К.А. КРАВЧЕНКО, А.В. КУНИК

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИИ НООТРОПОВ ПРИ КОГНИТИВНОМ ДЕФИЦИТЕ НА ФОНЕ ПОВЫШЕННОЙ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ МОЗГА

Днепропетровская государственная медицинская академия

Среди многообразных форм патологии ЦНС одно из ведущих — третье место занимают эпилептические расстройства, степень распространения которых имеет четкую тенденцию к росту. Независимо от этнических и географических признаков эпилепсия встречается у 1-2% людей. Примерно у 5% людей в течение жизни имеет место хотя бы один эпилептический приступ.

Нарушение когнитивных функций и различные формы эпилепсии в клинике нередко наблюдаются вместе [32, 34], и причиной нарушения умственной деятельности у этих больных могут стать состояния, не связанные с основным заболеванием:

- различные соматические заболевания;
- расстройства мозгового кровообращения различного генеза;
- стресс;
- утрата умственной работоспособности, жизненных интересов и целей при старении организма, в том числе сенильные деменции;
- астенические и депрессивные состояния после черепно-мозговой травмы, нейроинфекций, отравлений;
- нарушения, вызванные нерациональным приемом алкоголя;
- в педиатрии цереброастенические, энцефалопатические нарушения, возникающие у недоношенных детей вследствие внутриутробной асфиксии плода, травм (в том числе и родовых) мозга и т.д.;
- использование нейропсихотропных средств депримирующего типа действия.

Но и сама эпилепсия, как хроническая неврологическая патология вызывает когнитивный и «эпилептический» дефицит, который может быть приобретенным, флюктуирующим, прогрессирующим хроническим, деградирующим (развитие эпилептического слабоумия). Ключевым моментом эпилептического слабоумия является нарушение мышления. У больных развивается общая замедленность, инертность психической деятельности, снижение познавательных способностей. В нарушении познавательной деятельности больных эпилепсией выделяют два механизма:

- снижение степени активности психической деятельности за счет уменьшения уровня ее энергообеспечения;
- качественные изменения интеллекта на фоне сохранности его уровневых характеристик,

вызываемые, по-видимому, локализацией и латеризацией очагов пароксизмальной активности в головном мозге [12].

Предполагают, что мнестические, когнитивные, аффективные и поведенческие психические нарушения связаны с выраженностью патологической спайковой и медленноволновой активности в медиобазальных отделах височных долей, лимбической извилине, лобных отделах мозга. Кроме того, в эксперименте было показано, что после многократной эпилептиформной активности происходит повреждение гиппокампа и непосредственно связанных с ним структур мозга [3, 31]. Поэтому отсроченное влияние судорожной активности на протекание информационных процессов в мозге может осуществляться как следствие таких повреждений, когда изменяются синаптические связи (возникновение эпилептической долговременной потенциации), меняются функциональные характеристики нервных сетей [33, 34].

В соответствии с общепринятой концепцией эпилепсии больные с этим заболеванием вынуждены длительно, а порой всю жизнь принимать антиконвульсанты. Первоначальной задачей противосудорожных средств является подавление постоянных эпилептических разрядов, дезорганизирующих работу интегративных систем мозга. В то же время, эти препараты либо сами, либо посредством своих метаболитов оказывают не только саногенное, но и патологическое влияние на различные звенья обмена [14]. В частности, они, особенно применяемые в больших дозах, могут ослаблять когнитивные процессы, уменьшать объем памяти и скорость воспроизведения энграмм, существенно снижать интеллектуальный индекс (IQ) [32]. Сочетание нескольких антиконвульсантов оказывает более выраженное подавляющее действие на функцию памяти.

Наряду с этим, длительный прием антиэпилептических препаратов приводит к снижению дыхательной активности тканей мозга, разобщению дыхания с фосфорилированием, что усугубляет метаболические нарушения, вызванные эпилептическим процессом [20]. Именно эти механизмы зачастую определяют внепароксизмальные проявления болезни, которые остаются за пределами терапевтического воздействия.

Так известно, что повторяющиеся эпилептические припадки сопровождаются стойкими нарушениями обмена веществ в головном мозге и зна-

чительными дисгемическими нарушениями [10]. Локальная тканевая гипоксия при судорогах приводит к избыточному выбросу глутамата, запуску ряда нейрхимических реакций с накоплением избыточного количества свободных радикалов кислорода, развитию «оксидантного стресса», усилению эксайтотоксических эффектов, перевозбуждению и повреждению глутаматных рецепторов. Так, при изучении показателей оксидантно-антиоксидантной системы в сыворотке крови у больных с эпилептическими тонико-клоническими судорогами, была выявлена стимуляция свободно-радикального окисления с накоплением продуктов перекисного окисления липидов [10]. Образование активных форм кислорода стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, включающихся в каскад апоптических процессов при эпилепсии.

Эпилептиформная активность сопровождается резким повышением содержания свободных жирных кислот в коре мозга [32, 33], а также изменением содержания некоторых фосфолипидов [21]. Как следствие гидролиза мембранных липидов и высвобождения свободных жирных кислот и диацилглицеролов, изменяются некоторые свойства нейронных мембран, например, микровязкость, проводимость ионных каналов, активность мембрано-связанных ферментов.

В то же время повреждение мембраны или метаболизма нейрона приводит к изменению его чувствительности и повышению нейронной возбудимости. Полярность мембраны нейронов поддерживается за счет деятельности ионного насоса, требующего адекватного энергетического обеспечения, в связи с чем тенденция к деполяризации мембран нейронов, в том числе пароксизмальный деполяризационный сдвиг мембранного потенциала может усиливаться при расстройстве метаболической генерации энергии. Этот процесс в определенной степени связан с возникающим и прогрессирующим дисбалансом между ограниченными возможностями кровоснабжения и повышенным энергетическим спросом при судорогах.

Поэтому целесообразно сочетать антиэпилептические препараты с препаратами, влияющими на окислительно-восстановительные процессы, нормализующими метаболизм ЦНС, повышающими энергообеспеченность тканей. Такими препаратами являются нейрометаболические средства, обладающие способностью защищать мозг и повышать резистентность организма к экстремальным воздействиям (гипоксия → ишемия, травма мозга, эпилепсия и пр.), а также снижать неврологические дефициты, восстанавливать нарушенные мнестические и мыслительные функции. Достоинством ноотропов (нейрометаболических церебропротекторов) является то, что:

- они не оказывают выраженного психостимулирующего и седативного действия;
- не вызывают специфического изменения биоэлектрической активности;
- обладают антигипоксическим действием;

- восстанавливают интеллектуальные и мнестические функции: повышают способность к обучению, улучшают память.

Они повышают утилизацию глюкозы и образование АТФ, биосинтез белков и РНК, снижают липопереокисление, стабилизируют плазматические мембраны, т.е. нормализуют разрушения, вызванные пароксизмальной активностью мозга, а значит участвуют в процессах эпилептогенеза мозга.

Положительным моментом применения нейрометаболических церебропротекторов при эпилепсии является их способность повышать устойчивость мозга к гипоксии (судороги), улучшать микроциркуляцию в мозге, активировать пластические процессы в ЦНС (конвульсии вызывают апоптоз), а главное, усиливать интегративные механизмы мозга (улучшение процессов памяти, мышления, оперантной деятельности). В тоже время возникают вопросы: как проявляется действие ноотропов в условиях патологии мозга — эпилепсии; не опасно ли их применение в плане влияния на судорожную готовность; не принесут ли они вред больному?

Способность отдельных препаратов группы ноотропов проявлять противосудорожные свойства известна со времени начала их применения в клинической практике, однако их использование с этой целью достаточно ограничено [26]. Это объясняется тем, что противосудорожный потенциал антиамнестических средств уступает существующим сегодня профильным средствам антиконвульсивного ряда. В эксперименте было показано, что ГАМК и мелатонин дозозависимо удлиняли латентный период наступления судорог у крыс [26]. Сравнивали в экспериментах на мышках с использованием бикакуллина, коразола или максимального электрошока для индукции судорог противосудорожные эффекты N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидона, N-КМФП и пирацетама. Регистрировали клонические, тонические и клоникотонические судороги и летальность. В опыте с бикакуллином N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон в дозах 100 и 300 мг/кг полностью блокировал его судорожный эффект и предупреждал гибель животных в 100% случаев. Напротив, пирацетам в дозах 300 и 600 мг/кг не блокировал судорожный эффект бикакуллина. В дозе 100 мг/кг N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон частично устранял судороги и на 25 % уменьшал летальность при введении пентилентетразола, а в дозе 6000 мг/кг полностью предотвращал развитие судорог и гибель мышей. Пирацетам дозах 300 и 600 мг/кг противосудорожным действием по отношению к коразолу не обладал.

N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон оказывал также выраженное защитное действие и в отношении судорог, вызванных МЭШ. В дозе 100 мг/кг он предупреждал судороги и гибель у 75 % мышей, а в дозах 300 и 450 мг/кг — у 100 % животных. Пирацетам в этом тесте не проявлял противосудорожного действия [5].

В клинических исследованиях отдельные ноотропы тоже зарекомендовали себя как лекарствен-

ные препараты, снижающие пароксизмальную активность. Так использование N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидона в комплексном лечении больных с различными формами эпилепсии приводило к уменьшению частоты приступов, позволяя предупредить их появление. Лучшие результаты были достигнуты при идиопатической и криптогенной формах эпилепсии с первично-генерализованными припадками, что подтверждалось не только клиническими данными, но и положительной динамикой электроэнцефалографии. Кроме того, заслуживает внимания отмеченная авторами тенденция к стабилизации противосудорожных препаратов в крови при использовании среднесуточной дозы, меньшая частота побочных эффектов препаратов у больных, принимавших не только антиконвульсанты, но и N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон [7].

В своих исследованиях мы поставили следующие задачи:

- Изучить: изменяется ли повышенная судорожная готовность мозга под влиянием ноотропов?
- Определить выраженность мнемотропного эффекта при эпилепсии.
- Исследовать влияние нейрометаболических церебропротекторов на эмоционально — двигательную сферу.
- Установить метаболические эффекты ноотропов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 367 белых нелинейных крысах обоего пола весом 180-220 г. Все экспериментальные процедуры осуществляли согласно "Положению об использовании животных в биомедицинских исследованиях" [15, 23]. Животные были разделены на группы в зависимости от вводимого препарата: I — крысы, которым вводили энтроп в дозах 100, 300 и 600 мг/кг (производства «Олайнфарм», Латвия); II — пирacetам в дозах 100, 300 и 600 мг/кг (производства «Фармак», Украина); III — олатропил в дозах 250 и 500 мг/кг (производства «Олайнфарм», Латвия); IV — ноофен в дозах 250 и 500 мг/кг (производства «Олайнфарм», Латвия). Все препараты вводили в виде суспензии в течение 20 дней внутрижелудочно с помощью зонда. В другой серии крыс разделили на такие группы: I — пирacetам 500 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг (производства «Здоровье», Украина); II — энтроп 300 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг; III — энтроп 600 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг; IV — ноофен 500 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг; V — олатропил 250 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг; VI — олатропил 500 мг/кг + карбамазепин 10 мг/кг; VII — карбамазепин 15 мг/кг. Все ноотропы вводили аналогично предыдущей серии, а карбамазепин однократно за 40 мин до создания судорожной патологии. Судороги моделировали по методике максимального электрошока (МЭШ). Поскольку тест МЭШ является неспецифическим по отношению к механизму действия, воссоздает очень четкую картину судорог, он наряду с коразоловым тестом является идеальной моделью для первичного

скрининга значительного количества потенциальных противоэпилептических препаратов. Считается, что МЭШ выявляет эффективность препарата при лечении больших судорожных припадков [33], а также парциальных пароксизмов [3]. В то же время МЭШ является моделью эпилепсии у человека, вызванной прямой стимуляцией центров мозга, опосредующих генерализацию припадка. Электрический шок, проходя диффузно через мозг, избирательно влияет на структуры с наименьшим порогом (гиппокамп, лимбическая система, гипоталамус). Припадок развивается по стереотипу, что свидетельствует о распространении разряда по определенному пути. Максимальный электрошок вызвали с помощью ушных электродов, используя надпороговое раздражение постоянным током (50 Гц, 50 мА, 0,2 с). Непосредственно перед наложением зажимов с электродами ушные раковины крысы протирали физиологическим раствором для обеспечения максимальной электропроводности. После этого подавали ток. Оценивали количество крыс с тоническими судорогами и продолжительность судорог [22].

Для биохимических исследований животных выводили из эксперимента в утреннее время, под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг) на 21-е сутки эксперимента (первые 20 дней — введение ноотропов, на 21-й день — МЭШ-воздействие). После достижения глубокого наркоза (из биоэтических соображений) у животных с ПСГ быстро раскрывалась черепная коробка, извлекали фронтальный участок коры больших полушарий и ткань мозга замораживали в жидком азоте. Состояние углеводно-энергетического обмена определяли по уровню адениловых нуклеотидов, лактата, пирувата, малата [11, 16, 24]. Интенсивность процессов свободно-радикального окисления в тканях головного мозга оценивали по накоплению продуктов — диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности супероксиддисмутазы и каталазы [1, 18, 25].

Модель аудиогенных судорог формировалась следующим образом. Отбор животных по уровню судорожной готовности проводили в металлической камере размером 80-40-20 см с крышкой из органического стекла. В качестве звукового раздражителя использовали звук электрического звонка. Длительность звука была 120 с, мощность на уровне дна камеры - 96 Дц. Оценку способности животных с повышенной судорожной готовностью мозга к обучению и запоминанию аверсивного стимула проводили в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ) [8]. Данная методика основана на врожденном стремлении крыс к ограниченному затемненному пространству. Обучение крыс проводили в двухкамерной установке, состоящей из двух отсеков — светлого и темного. Крысу помещали в светлый отсек, фиксировали латентное время захода в темный отсек, где крыса получала удар током и выбегала в светлый отсек. Воспроизведение УРПИ проверяли через 24 часа. О сохранности навыка судили

Влияние ноотропов на проявления максимальных электрошоковых судорог у крыс (n=10)

Условия эксперимента	Доза, мг/кг	Кол-во крыс с электрошоковыми судорогами	Длительность электрошоковых судорог, сек		Длительность тонической экстензии задних конечностей, сек	
			М + m	% откл.	М + m	% откл.
МЭШ (контроль)		10	49,0 + 2,89		25,5 + 2,58	
Энтроп	100	7	21,6* + 3,56	-55,9	5,7* + 0,94	-77,7
	300	4	15,6* + 2,83	-68,2	3,9 + 0,43	-84,7
	600	0	-	-100	-	-100
Пирацетам	100	10	45,3 + 3,07	-7,6	22,9 + 3,34	-10,2
	300	10	41,2 + 9,41	-15,9	20,7 + 3,89	-21,6
	600	9	36,6 + 1,70	-25,3	16,9 + 2,20	-33,4
Олатропил	250	9	38,9 + 7,29	-20,4	15,7* + 2,70	-38,4
	500	4	24,1* + 2,44	-50,8	7,4* + 2,05	-71
Ноофен	250	5	39,5 + 5,82	-19,3	14,9* + 2,10	-41,3
	500	2	17,9* + 2,27	-63,4	14,9* + 1,20	-41,6

Примечание: * - $p < 0,05$ (различия достоверны по сравнению с контролем)

по изменению латентного времени захода крысы в тёмный отсек. Также отмечали количество крыс, не зашедших в тёмную камеру. Условную реакцию пассивного избегания у животных проверяли на 21-й день внутрижелудочного введения нейрометаболических церебропротекторов и физиологического раствора контрольной группе животных.

Регистрацию показателей двигательной-исследовательской и эмоциональной активности у животных с повышенной судорожной готовностью проводили на 21-й день после введения препаратов. Тест «Открытое поле» позволяет определить тип действия исследуемого вещества на центральную нервную систему [8, 13, 17].

Полученный цифровой материал обрабатывали статистически с помощью t-критерия Стьюдента [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты показали, что под воздействием максимального электрошокового воздействия у всех животных контрольной группы развивались тонические судороги, продолжительность которых составляла $49,0 \pm 2,89$ с при длительности тонической экстензии задних конечностей $25,5 \pm 2,58$ с (табл. 1).

Установлено, что применение энтропа (600 мг/кг интрагастрально в течение 20 дней до тестирования) полностью предупреждало возникновение судорожного синдрома у животных опытной группы. При этом ноофен (500 мг/кг) — также вызывал противосудорожный эффект, но слабее, чем энтроп. Введение данного препарата приводило к полному отсутствию судорог у половины грызунов, сокращению времени экстензии задних конечностей на 41,6% ($p < 0,05$) и общей длительности судорог на 63,4% ($p < 0,05$) (табл. 1). Олатропил в максимальной дозе (500 мг/кг) предупреждал возникновение судорог у 60% животных.

Примечательно, что назначение пирацетама в данных условиях эксперимента практически не влияло на параметры судорожного приступа, вызываемого МЭШ-воздействием.

При курсовом, в течение 20 дней, введении ноотропов выявлено выраженное их влияние на показатели углеводно-энергетического обмена у крыс с высокой пароксизмальной активностью. Наиболее активным оказался энтроп (600 мг/кг). Так, на следующие сутки после однократного МЭШ-воздействия на фоне предшествующего 20-дневного введения энтропа в дозе 600 мг/кг, наблюдалось увеличение

содержания АТФ на 61% ($p < 0,05$), снижение уровня лактата на 28% ($p < 0,05$), при этом происходило повышение содержания пирувата на 67% ($p < 0,05$) и малата — на 154% ($p < 0,05$). Также мы исследовали влияние ноотропов на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). В данном случае также энтроп (600 мг/кг) оказывал наилучший протекторный эффект, активируя антиоксидантную систему — активность супероксиддисмутазы повышалась на 205% ($p < 0,05$), каталазы — на 156% ($p < 0,05$), при этом снижалось содержание продуктов ПОЛ: малонового диальдегида — на 33% ($p < 0,05$) и диеновых конъюгатов — на 78% ($p < 0,05$). Несколько меньшей активностью по биохимическим показателям головного мозга крыс с ПСГ обладал ноофен (500 мг/кг) и олатропил в дозе 500 мг/кг. Пирацетам (600 мг/кг) показал наименьшие защитные свойства по данным показателям.

Продуктивным подходом к повышению эффективности и снижению нейротоксического действия антиконвульсантов является их комбинированное использование с антиоксидантами [10], что обосновывается данными последних лет о важной роли свободнорадикальных процессов в патогенезе эпилепсии [11]. Поэтому нам показалось интересным комбинированное введение карбамазепина — одного из широко применяемых антиконвульсантов с нейрометаболическими церебропротекторами при судорогах.

Среди комбинаций ноотропов с антиконвульсантом наибольшую активность проявили энтроп

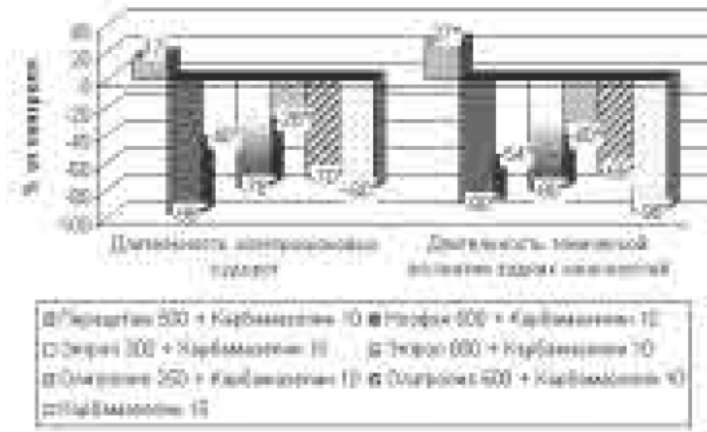


Рисунок 1. Изменения судорожной готовности мозга при сочетанном введении ноотропов с карбамазепином на модели МЭШ

Примечание: * - $p < 0,05$ (различия достоверны по сравнению с контролем)

(600 мг/кг) с карбамазепином в подпороговой дозе 10 мг/кг. При этом длительность электрошоковых судорог снижалась на 78% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы животных, а длительность тонической экстензии задних конечностей крыс становилась короче на 80% ($p < 0,05$). Также хорошо показало себя комбинированное введение ноофена (500 мг/кг) с карбамазепином (10 мг/кг), когда продолжительность судорог и длительность тонической экстензии задних конечностей уменьшалась вдвое. Олатропил (500 мг/кг), введенный вместе с карбамазепином (10 мг/кг) снижали длительность электрошоковых конвульсий на 70% ($p < 0,05$), тоническую экстензию задних конечностей - на 66% ($p < 0,05$). Перечисленные выше комбинации равнозначны по силе действия монопрепарату карбамазепину в средней эффективной дозе 15 мг/кг (рис. 1). Пирацетам (500 мг/кг), энтроп (300 мг/кг) и олатропил (250 мг/кг) не изменяли антипароксизмальную активность карбамазепина.

Исследование влияния ноотропов на когнитивные функции проводилось с применением теста УРПИ. Опыты проведены на 38 крысах с высокой судорожной готовностью (модель «аудиогенных судорог»), у которых вырабатывалась условная реакция пассивного избегания. В качестве контроля использовали группу из 38 животных.

Наши исследования показали (табл. 2), что в процессе выработки условного навыка пассивного избегания у животных с высокой пароксизмальной активностью головного мозга четко прослеживаются особенности, характеризующие условно-рефлекторную деятельность при данной патологии мозга. Прежде всего, период обучения УРПИ в обеих группах имел некоторые различия. В группе неамнезированных крыс, у которых отмечалась высокая судорожная готовность мозга, практически в 2,3 раза чаще наблюдалась достоверно значимая (63,3%) по сравнению с интактными животными (27,3% ($p < 0,05$)) утрата выработанного навыка на электрокожное раздражение. Однако следует от-

метить, что в группе амнезированных крыс наблюдалась в 37,3% ($p < 0,05$) случаев сопоставимое с контролем (33,3% ($p < 0,05$)) ухудшение восстановления памятного следа, то есть выработка УРПИ у животных с эпилептичностью отличалась от контрольной группы животных лишь нарушениями краткосрочной памяти.

Введение энтропа (600 мг/кг) животным с высокой пароксизмальной активностью не вызывало торможения УРПИ — угашения реакции не наблюдалось ни у одного из животных. У крыс с амнезией энтроп существенно улучшал восстановление утраченного навыка (92,3% ($p < 0,05$)).

Сходную реакцию на воспроизведение памятного следа проявлял ноофен (500 мг/кг): угашение реакции наблюдалось у 20% ($p < 0,05$) животных, а восстановление выработанного рефлекса среди амнезированных крыс составило 66,6% ($p < 0,05$). Олатропил (500 мг/кг) и пирацетам (600 мг/кг) оказывали подобное влияние на мнестические процессы по методике УРПИ у крыс с повышенной судорожной готовностью мозга.

Поведение животных в «открытом поле» оценивали через 30-40 мин после воздействия звукового раздражителя.

Таблица 2

Влияние судорожной готовности мозга на воспроизведение энграмм памяти в эксперименте

Показатели	Выработанное УРПИ		Амнезированные	
	количество	% угашения	количество	% восстановления
Опыт	22	59,1*	16	43,7*
Контроль	26	34,6*	12	33,3*

Примечание: * - $p < 0,05$ — различие достоверно по сравнению с исходным фоном

Таблица 3

Влияние нейрометаболических церебропротекторов на воспроизведение энграмм памяти у животных с повышенной судорожной готовностью мозга

Препарат	Выработанное УРПИ		Амнезированные	
	количество	% угашения	количество	% восстановления
Энтроп 600	18	0	13	92,3*
Ноофен 500	20	20,0*	12	58,3*
Пирацетам 600	16	31,3*	14	42,8*
Олатропил 500	16	25,0*	12	50,0*

Примечание: * - $p < 0,05$ — различие достоверно по сравнению с исходным фоном

Наши исследования показали (табл. 4), что после действия звука (длительность звука 120 с, громкость звука на уровне пола камеры 96 Дц) у животных доминировало состояние тревоги, что проявлялось в увеличении количества фекальных шариков (85,7% ($p < 0,05$)) и длительности чистки (147,8% ($p < 0,05$)). В этих условиях наблюдалось снижение ориентировочно-исследовательских показателей реакции. Так, количество пересеченных крысой горизонтальных квадратов уменьшалось на 32% ($p < 0,05$), вертикальных стоек – на 66,1% ($p < 0,05$). Норковый рефлекс угнетался на 64,1% ($p < 0,05$). Следовательно, аудиогенные судороги изменяют поведение животных в тесте «открытое поле». В ранние сроки после воздействия звукового раздражителя (40–60 мин) на первый план выступает состояние тревоги у животных, что коррелирует с низкой двигательной и исследовательской активностью.

Таблица 4

Изменение поведения животных в тесте «открытое поле» после выработки у них повышенной судорожной готовности

Показатели	Через 1 час после звука
Горизонтالي	-32,0%*
Вертикали	-66,1%*
Норки	-64,1%*
Болюсы	+85,7%*
Грумлинг	+147,8%*

Примечание: * - $p < 0,05$ – различие достоверно по сравнению с исходным фоном

На фоне действия энтропа (600 мг/кг) у животных с повышенной судорожной готовностью отмечалось резкое повышение локомоторной функции, что проявлялось в увеличении горизонтальной, вертикальной подвижности (соответственно на 303,3% ($p < 0,05$) и на 246,6% ($p < 0,05$)) и норкового рефлекса (на 94% ($p < 0,05$)). Состояние тревоги (оценивали по болюсам) подавлялось на 36,3 % ($p < 0,05$). При этом время чистки (груминг) сокращалось на 48,2% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы крыс с повышенной пароксизмальной активностью.

Направленность действия ноофена (500 мг/кг) совпадала с предыдущим препаратом. После его

введения у животных отмечалась высокая степень освоения поля, что выражалось в увеличении горизонтальных переходов (157,5% ($p < 0,05$)) и вертикальных стоек (86,4% ($p < 0,05$)). Эмоциональная активность снижалась на 84,8% ($p < 0,05$), количество актов груминга уменьшалось на 35,3% ($p < 0,05$). У животных, которым вводили препараты пираретам (600 мг/кг) и олатропил (500 мг/кг) наблюдали подобную картину поведения.

Следовательно, у животных с повышенной судорожной готовностью нейрометаболические церебропротекторы активируют локомоторную функцию, при этом снижая эмоциональную реактивность.

Таким образом, ноотропы проявляют себя не только как симптоматические противосудорожные средства, но и как препараты, проявляющие влияние на механизм эпилептогенеза. В механизме действия ноотропов, как и антиконвульсантов обнаружено много общих свойств: влияние на глутамат- и ГАМК-ергическую нейромедиаторную систему; возможность коррекции нарушений энергетического обмена; снижение показателей перекисного окисления липидов.

Ноотропы в комплексном лечении: дозозависимо потенцируют (энтроп, ноофен) положительные эффекты антиконвульсантов – возможность снижения дозы противосудорожного средства; оказывают нейропротекторный эффект при побочных действиях противосудорожной терапии; повышают когнитивную продуктивность и психическую активность.

Выводы:

1. Ноотропные препараты, кроме пираретама, обладают противосудорожными эффектами, выраженными в разной степени: энтроп>ноофен>олатропил.
2. Наиболее безопасными по показателям эмоционально-двигательной, мнемоторной активности и эффективными по противосудорожному действию, на фоне повышенной судорожной готовности мозга, являются комбинации ноофена с карбамазепином и энтропа с карбамазепином.
3. Нейропротекторный эффект мнемоторов проявляется не только в улучшении показателей памяти, но и в устранении эмоционально-двигательных нарушений, метаболических изменений, вызванных патологическими очагами возбуждения в мозге.

Таблица 5

Влияние нейрометаболических церебропротекторов на поведение животных с повышенной судорожной готовностью в тесте «Открытое поле»

Препарат	Горизонтали	Вертикали	Норки	Болюсы	Грумлинг
Энтроп 600 мг/кг	+302,3%*	+246,6%*	+94,0%*	-36,3%*	-48,2%*
Ноофен 500 мг/кг	+157,5%*	+86,4%*	+38,9%*	-84,8%*	-35,3%*
Пираретам 600 мг/кг	+99,1%*	+75,2%*	+44,6%*	+25,7%*	-56,5%*
Олатропил 500 мг/кг	+121,5%*	+113,6%*	+35,8%*	-44,4%*	-68,6%*

Примечание: * - $p < 0,05$ – различие достоверно по сравнению с исходным фоном

ДЛЯ ЗАМЕТОК

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПСИХОНЕВРОЛОГИИ**

*Сборник статей
(выпуск 2)*