

**XIV Международная конференция
«Возрастные аспекты неврологии»
г. Судак, АР Крым**

Сателлитный симпозиум

**«СОВРЕМЕННЫЕ
НАПРАВЛЕНИЯ
НЕЙРОПРОТЕКЦИИ»**

19 апреля 2012 г.

OLFA

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МАРКЕТИНГ
И ДИСТРИБЬЮЦИЯ
тел.: (044) 503-89-20
www.olfa.ua

Президиум:



Безруков В.В.

академик НАМН Украины, профессор, директор **Института геронтологии НАМН Украины**, г. Киев



Карабань И.Н.

д.м.н, профессор, **Институт геронтологии НАМН Украины**, заведующая отделом экстрапирамидной патологии нервной системы, заведующая Центром паркинсонизма, г. Киев



1. Клинические эффекты Нейромидина при нарушениях мозгового кровообращения

Максимова М.Ю., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научного центра неврологии РАМН,
Фищенко О. Н., к.м.н., научный сотрудник Научного центра неврологии РАМН.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра нервных болезней стоматологического факультета



2. Профилактика и коррекция когнитивных дисфункций у больных, оперированных на магистральных сосудах головного мозга в условиях общей анестезии

Новицкая–Усенко Л.В., чл.-корр. НАН Украины, чл.-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор, **Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии**



3. ГАМК-производные в системе реабилитации больных инсультом

Кузнецова С. М., чл.-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор, **Институт геронтологии НАМН Украины, заведующая отделом сосудистой патологии головного мозга, г. Киев**



4. Клинико-психофизиологический мониторинг эффективности Адаптола при тревожно-фобических вегетативных и когнитивных расстройствах у неврологических больных

Живолупов С.А., д.м.н, профессор, **Военно-медицинская Академия им. Кирова, кафедра нервных болезней, г. Санкт-Петербург**



5. Нейропротекция при болезни Паркинсона

Карабан И.Н., д.м.н, профессор, **Институт геронтологии НАМН Украины, заведующая отделом экстрапирамидной патологии нервной системы, заведующая Центром паркинсонизма, г. Киев**

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМИДИНА ПРИ МАЛОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

^{1,2}М.Ю. Максимова, ²М.Н. Шаров, ²Н.А. Синева, ²Н.П. Водопьянов

¹ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, г. Москва;

²Кафедра нервных болезней стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета, г. Москва.

Цель исследования - оценка эффективности применения нейромидина в терапии и предупреждении когнитивных нарушений у больных с малым ишемическим инсультом.

Материал и методы.

В испытание были включены 62 больных с малым ишемическим инсультом. Диагноз был основан на результатах клинического обследования, исследования гемодинамических параметров, ЭКГ, ультразвукового исследования магистральных артерий головы, компьютерной томографии головы, биохимических показателей крови. Основную группу составили 32 больных и контрольную - 30 больных, сходные по полу, возрасту и клиническим особенностям заболевания. Основной группе в течение 80 дней назначали нейромидин, больные контрольной группы его не принимали. Одновременно пациентам обеих групп проводилась базовая терапия, которая включала антиагрегантные, антигипертензивные, кардиальные и антидиабетические препараты. Из базового лечения исключались ноотропы и психотропные средства.

Исследование терапевтической эффективности нейромидина проводилось сравнительным методом.

Динамика клинического статуса и психометрических параметров оценивалась спустя 80 дней в группе активного лечения (нейромидин) и в контрольной группе.

Результаты. У 32 пациентов с малым инсультом после завершения курса нейромидина установлено улучшение субъективного статуса, а также памяти, внимания абстрактного и практического. Нейромидин не вызывает побочных явлений и хорошо переносится.

Заключение. Длительное (в течение 80 дней) применение нейромидина у больных с малым инсультом способствует уменьшению когнитивных нарушений - предикторов сосудистой деменции.

Ключевые слова: *малый ишемический инсульт, профилактика когнитивных нарушений, нейромидин, нейропсихология.*

Сосудистая деменция представляет собой мультифакториальный и гетерогенный синдром, который может развиваться при разных формах как хронической, так и острой цереброваскулярной патологии.

Нарушения когнитивных функций выявляются у 40-70% больных, перенесших инсульт. Распространенность наиболее выраженной формы когнитивных нарушений – деменции в первые 3-6 месяцев после инсульта колеблется от 5 до 32%, а спустя 12 месяцев – от 8 до 26% [2,7,10].

Основной причиной развития деменции являются множественные инфаркты (мультиинфарктная деменция), локализующиеся чаще в коре мозга (корковая деменция), реже – в подкорковых структурах (подкорковая деменция), а также в коре и подкорковых структурах (смешанная деменция). Инфаркты,

приводящие к деменции, могут быть малыми поверхностными множественными, малыми глубинными инфарктами с формированием лакунарного состояния мозга, а также средними и большими инфарктами [1,3].

Деменция может развиваться также и при единичных малых инфарктах, локализующихся в угловой извилине, в коре нижне-медиальных отделов височных долей, белом веществе лобных долей, колоне внутренней капсулы, таламусе. Все эти образования относятся к важнейшим для осуществления когнитивных функций областям мозга [2,4,5,6,8,9,10].

Основу когнитивных нарушений составляют снижение способности к концентрации внимания и быстрой ориентации в меняющейся обстановке, снижение памяти (особенно на текущие события), замедленность мышления, быстрая истощаемость при напряженной умственной работе, сужение круга интересов [2,4].

Для классического типа сосудистой деменции характерно нарастающее нарушение памяти, прогрессирующее замедление всех психических процессов, снижение психической активности, уровня суждений и запаса сведений и знаний, нарушение хронологической датировки и ориентировки во времени при определенной сохранности сознания собственной несостоятельности и основных личностных установок [2,4].

Все это объясняет то пристальное внимание, которое уделяется в настоящее время изучению различных аспектов данной проблемы, в том числе вопросам лечения, предупреждения или замедления темпов прогрессирования когнитивных нарушений.

Выбор оптимального метода лечения для конкретной клинической ситуации во многом определяется тем временным

этапом в развитии инсульта, когда он стал доступным для активного терапевтического вмешательства. Вместе с тем, некоторые позиции терапевтических схем являются общими, что объясняется существованием универсальных патогенетических процессов в развитии инфаркта мозга.

Особое значение приобретает выявление и лечение когнитивных нарушений в остром периоде инсульта.

Важным направлением нейропротективной терапии считается применение препаратов с нейромодулирующим действием. Эти препараты оказывают нейропротективное действие, прямое активирующее влияние на структуры головного мозга, улучшают память и когнитивные функции. В последние годы в неврологической практике стал широко применяться нейромидин.

Задачи исследования:

1) оценить переносимость препарата, в т.ч. проанализировать влияние терапии нейромидином на общее состояние больных с малым инсультом: артериальное давление, частоту сердечных сокращений, ЭКГ, основные показатели гомеостаза (клинический и биохимический анализы крови);

2) проанализировать влияние терапии нейромидином на динамику неврологических нарушений;

3) изучить влияние нейромидина на состояние высших психических функций у больных с малым инсультом.

Клиническая характеристика больных и методы исследования.

Под нашим наблюдением находилось 62 больных (36 мужчин и 26 женщин) с малым инсультом. Больные были в возраст

те от 38 до 72 лет. Основным заболеванием был атеросклероз, в половине случаев сочетавшийся с умеренной артериальной гипертонией.

Диагностика ишемического инсульта и основного сосудистого заболевания проводилась с использованием общеклинических методов, неврологического осмотра, а также компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы, дуплексного сканирования магистральных артерий головы, офтальмологического исследования, ЭКГ, Эхо-КГ, клинического и биохимического анализов крови (сахар, мочевина, липиды, билирубин).

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) с обртимой неврологической симптоматикой в течение первых 3 недель заболевания чаще отмечались в бассейне артерий каротидной системы (у 50 больных), реже - в вертебрально-базилярной системе (у 12).

У большинства больных малые инсульты развились на фоне длительно существующего сосудистого заболевания, проявляющегося признаками недостаточности мозгового кровообращения. В анамнезе у 34 из 62 больных с инсультами встречались повторные транзиторные ишемические атаки (ТИА), как правило, в том же сосудистом бассейне. Факторами, предшествующими НМК, чаще всего были волнение и психоэмоциональное перенапряжение, реже – физическая нагрузка и прием алкоголя. Ишемические НМК по типу малого инсульта развивались подостро в утренние часы на фоне пониженного (реже умеренно повышенного) АД и обычно не сопровождались общемозговыми симптомами. Неврологические симптомы при малом инсульте в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА) были представлены нарушениями иннервации лицевого

и подъязычного нервов и двигательными нарушениями (гемипарез или монопарез). Часто отмечались расстройства поверхностной чувствительности, редко - моторная или сенсорная афазия легкой степени. При малом инсульте в вертебро-базиллярной системе в основном выявлялись головокружение, атаксия, нистагм, глазодвигательные нарушения, дизартрия, иногда фотопсии и выпадение полей зрения. При поступлении тяжесть неврологической симптоматики в среднем по группе составила 3 [2; 5] балла по шкале NIHSS.

При МРТ головного мозга были выявлены малые поверхностные и малые глубинные инфаркты, причем у 46 больных - множественные. Локализация инфарктов была различной. Малые поверхностные инфаркты располагались в различных участках коры и подлежащего белого вещества полушарий большого мозга, мозжечке в зонах смежного кровоснабжения ветвей внутренней сонной артерии, позвоночной артерии и базилярной артерии. Малые глубинные инфаркты – в проекции лентиккулярного ядра, реже – в головке хвостатого ядра, внутренней капсуле, мозжечке. Количество инфарктов составляло от 1 до 5.

При ультразвуковом исследовании магистральных артерий головы (МАГ) выявлен атеростеноз одновременно в нескольких артериях: в экстракраниальном отделе левой и правой ВСА – у 43, в экстракраниальном отделе правой и левой ВСА, а также позвоночной артерии (ПА) – у 19. Степень атеростеноза артерий мозга колебалась от 50 до 70%. Часто отмечались извитость, удлинение МАГ, петлеобразование с изгибами и септальным стенозом.

При исследовании экстра- и интрацеребральных артерий лишь в 10% был выявлен стеноз, степень которого можно

считать критической для реализации механизма сосудисто-мозговой недостаточности. В большинстве случаев преобладали стенозы, суживающие сосуд приблизительно на 50%. Как известно, изолированный стеноз экстракраниального отдела ВСА или ПА, не достигший критического уровня, часто не приводит к изменению кровоснабжения мозга. Однако в случае сочетанных изменений экстра- и интрацеребральных артерий могут развиваться условия для возникновения сосудисто-мозговой недостаточности даже при наличии стеноза ВСА или ПА, не достигшего критического уровня. На фоне тандемного стеноза артерий каротидной системы реализуется механизм сосудисто-мозговой недостаточности. Однако также имеются условия для возникновения микроэмболий: кровоток в артериях каротидной и вертебро-базилярной системы сохранен и существуют возможности для «заброса» эмболических масс в интрацеребральные артерии. В этих условиях возникновение различных по локализации и размерам инфарктов мозга в основном зависит от степени изменений интрацеребральных артерий, определяющих полиморфизм неврологических проявлений.

Окклюзия экстракраниальных и интракраниальных отделов сосудов была причиной малого инсульта лишь у небольшой части больных (в 3 случаях). Чаще определялось негрубое изменение сосудов (небольшой стеноз – 50%, извитость), вызывавшее при наличии изменений гемостаза острое развитие очаговой неврологической симптоматики на фоне умеренно повышенного артериального давления. Это позволяло предполагать в качестве патогенетического фактора микроэмболию мозговых сосудов кусочками атеросклеротической бляшки или агрегатами из форменных элементов крови, в пользу чего говорило и то, что у многих больных в анамнезе имелись повторные

ТИА в этом же сосудистом бассейне. Известно, что артерио-артериальные эмболии довольно часто являются ведущими в патогенезе ишемических инсультов. Патологическая извитость и перегибы МАГ, отмечавшиеся у 13 обследованных нами больных, также могут приводить к изменениям гемодинамики, способствующим образованию эмболов вследствие возникновения турбулентности или замедления скорости кровотока.

Исследование клинической эффективности препарата нейромидин проводилось сравнительным методом. В исследовании были включены 62 больных с малым инсультом в первые сутки от начала его развития. Формирование групп проводилось с использованием рандомизации. Включенные в исследование больные распределялись в ту или иную группу строго в соответствии со своим порядковым номером, которому был сопоставлен пронумерованный член последовательности.

Основная группа составила 32 больных, группа сравнения – 30 больных. Группы по исходным параметрам (пол, возраст, клинические особенности заболевания) были сходны. Основной группе пациентов назначался нейромидин: в первые 3 дня инсульта по 1 мл 0,5% раствора внутримышечно 2 раза в день, с 4-го дня по 20-й день заболевания - по 1 мл 1,5% раствора внутримышечно 2 раза в день. В последующем препарат назначался в таблетках по 40 мг/сутки (по 1 таблетке дважды в день) в течение двух месяцев. Одновременно пациентам обеих групп проводилась базовая терапия, которая включала антиагрегантные, антигипертензивные, кардиальные и антидиабетические препараты. Исключались ноотропные и психотропные препараты. Продолжительность наблюдения составляла 80 дней.

Оценка клинической эффективности лечения включала:

- субъективную оценку основных клинических симпто-

мов (головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение сна, утомляемость, снижение памяти, депрессия и тревожность, эмоциональная лабильность) с использованием 5-балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 – симптом отсутствует, 1 – лёгкие проявления, 2 – умеренная выраженность, 3 – выраженные проявления, 4 – грубые проявления;

- исследование неврологического статуса с оценкой двигательных, речевых, вестибуло-мозжечковых, экстрапирамидных, чувствительных и псевдобульбарных расстройств по аналогичной 5-балльной рейтинговой шкале со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома.

Оценка эффекта лечения исследователем и пациентом проводилась по 5-ступенчатой шкале: 0 – ухудшение, 1 – без динамики, 2 – удовлетворительно (небольшое улучшение), 3 – хорошо (заметное улучшение), 4 – отлично (исчезновение симптомов).

Нейропсихологическое исследование включало:

1) общую оценку динамики психической деятельности с регистрацией:

- общего времени выполнения задания;
- времени запоминания 10 слов;
- времени выполнения серийного счета «100-7»;

2) исследование слухо-речевой памяти:

- запоминание 10 слов после 5-кратного повторения с последующими двумя отсроченными воспроизведениями;
- воспроизведение числовых рядов в прямом (кратковременная память) и обратном (оперативная память) порядках;

3) исследование зрительной памяти: тест Бентона - запоминание и графическое воспроизведение 10-ти последователь-

но предъявленных картинок с учётом количества правильных ответов и количества ошибок;

4) исследование интеллектуальной деятельности: выполнение серийных счетных операций «100-7» с оценкой времени выполнения теста и количества ошибок;

5) исследование внимания: поиск чисел по таблицам Шульте с оценкой времени выполнения задания.

Оценка состояния высших психических функций также проводилась с помощью теста Арнольда-Кольмана, позволяющего в баллах оценить степень снижения разных сторон мышления (абстрактного и практического) и памяти. При исследовании абстрактного мышления больному предлагалось найти близкие по смыслу пословицы, продолжить числовые ряды, установив закономерность их построения, выполнить задания по обобщению на основании законов формальной логики. При исследовании практического мышления – упорядочить конструкцию предложения, установив соответствие понятий, выбрав синонимы и исключив понятия, входящие в другое «смысловое поле», выявить абсурдность отдельных понятий и предложений. Исследование памяти проводилось при помощи трех видов проб: запоминание и пересказ трех коротких рассказов, проверка ассоциативной памяти и памяти на числа. Результаты выполнения проб оценивались в баллах, сумма которых соответствовала определенной степени снижения функции.

Психометрическая оценка уровня тревоги по шкале тревоги Гамильтона составляла не менее 18 баллов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе пакета программ STATISTICA 99 (StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение.

Клиническая эффективность нейромидина. В группе больных, получавших нейромидин (основная группа) положительный клинический эффект был отмечен у 21 больных, т.е. в 66% случаев, причём он оценивался как отличный или хороший у 15 и удовлетворительный у 6 пациентов. В контрольной группе положительный эффект также был получен у большинства больных (у 15, т.е. в 50% случаев), но только у 4 он был оценен как хороший, а у 11 пациентов - как удовлетворительный (табл. 1).

Таблица 1. Общая оценка эффективности лечения

| Эффект | Нейромидин (n, %) | Контроль (n, %) |
|------------------------|----------------------|--------------------|
| Положительный, в т.ч.: | 21 (66%) | 15 (50%) |
| хороший и отличный | 15 (47%) * | 4 (13%) |
| удовлетворит. | 6 (19%) | 11 (37%) |
| Отрицательный, в т.ч.: | 11 (34%) | 15 (50%) |
| без эффекта | 9 (28%) | 12 (40%) |
| ухудшение | 2 (6%) | 3 (10%) |
| Всего | 32 | 20 |

Примечание. * $p < 0,05$ – статистическая значимость различий по сравнению с контролем.

При оценке клинической эффективности в группе нейромидина результаты лечения оценивались как хорошие статистически значимо чаще (в 47% наблюдений), чем в контрольной группе (13%) (см. табл. 1).

Переносимость лечения в целом была удовлетворительной.

Тяжесть клинического синдрома как по субъективным, так и по объективным симптомам в группе больных, получавших

нейромидин и группе сравнения была сходной (табл. 2). По завершении курса лечения выявлено уменьшение выраженности как субъективных, так и объективных симптомов заболевания однако в группе нейромидина степень статистической значимости динамики суммы баллов (критерий Уилкоксона), была более значимой чем в группе сравнения. Кроме того, разница суммы баллов до и после лечения для субъективных проявлений заболевания в исследуемых группах оказалась максимально приближённой к статистически значимой по критерию Манна-Уитни ($P=0,051$). В то же время значимых различий в динамике большинства неврологических симптомов заболевания в исследуемых группах не выявлено (см. табл. 2).

Таблица 2. Динамика суммарной оценки тяжести субъективных и объективных симптомов по группам (в баллах) до и после лечения

| Группа | Субъективные симптомы $M \pm s$ | | | Объективные симптомы $M \pm s$ | | |
|-------------------|------------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------|----------------------|
| | До лечения | После лечения | Разница суммы баллов | До лечения | После лечения | Разница суммы баллов |
| Нейромидин | 10,7±1,2 | 5,7±1,3 p=0,000 | 5,0 p=0,051 | 4,9±2,1 | 3,7±0,6 p=0,003 | 1,0 |
| Контроль | 10,9±1,2 | 7,8±1,4 p<0,02 | 3,2 | 5,2±2,0 | 4,1±0,8 p<0,02 | 1,0 |

Улучшение после курса лечения чаще всего касалось цефалгического, вестибуло-мозжечкового и кохлео-вестибулярного синдромов, а также расстройств в эмоционально-волевой сфере и астенического синдрома. Оно заключалось в уменьшении выраженности и частоты возникновения головных болей, ощущения тяжести в голове, заложенности в ушах, головокружения, шума в голове, утомляемости и общей слабости. В большинстве случаев отмечалось также снижение уровня

тревожности и улучшение фона настроения, уменьшение эмоциональной лабильности. Эти эффекты чаще отмечались и были заметнее выражены у больных, получавших лечение нейромидином (табл. 3).

Таблица 3. Частота положительной динамики отдельных симптомов заболевания

| Препарат, суточная доза | Нейромидин N=32 | | Контроль N=30 | |
|-----------------------------|--------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| | n | Частота улучшения | n | Частота улучшения |
| Головная боль | 29 | 22 (76%) | 17 | 11 (65%) |
| Головокружение | 15 | 12 (80%) | 18 | 12 (67%) |
| Шум в голове | 15 | 10 (67%) | 15 | 7 (47%) |
| Нарушение сна | 22 | 10 (45%) | 11 | 5 (46%) |
| Утомляемость | 29 | 20 (69%) | 17 | 10 (59%) |
| Забывчивость | 30 | 14 (47%) | 15 | 5 (30%) |
| Рассеянность | 24 | 10 (48%) | 15 | 5 (33%) |
| Трудности подбора слов | 20 | 15 (75%) | 17 | 11 (65%) |
| Депрессия, тревожность | 28 | 16 (57%) | 12 | 5 (42%) |
| Эмоциональная лабильность | 20 | 15 (75%) * | 13 | 3 (23%) |
| Нарушения статики и походки | 20 | 16 (80%) * | 12 | 5 (42%) |
| Двигательные нарушения | 27 | 24 (89%) | 23 | 19 (83%) |

Примечание.

N - число больных в группе; n – число больных с данным симптомом

* - $p < 0,05$ – статистически значимые различия в частоте улучшения по группам

Анализ динамики очаговых неврологических симптомов показал, что в группе нейромидина по сравнению с контрольной группой чаще отмечалось улучшение статики и походки (соответственно в 80% наблюдений против 42%) и уменьшение эмоциональной лабильности (соответственно в 75% наблюде-

ний против 23%).

Уменьшение двигательных и чувствительных нарушений отмечалось, как правило, в первые же дни заболевания в обеих группах больных. Регресс речевых нарушений происходил в сроки от 2-3 сут. до 3 нед.

Исследуемые группы исходно были сходны по суммарному баллу шкалы NIHSS 3 [2; 5] и 3 [2; 4] баллов. После курса лечения группы также не различались при суммарной оценке неврологических нарушений по шкале NIHSS.

В некоторых случаях минимальная неврологическая симптоматика в виде легкой асимметрии лицевой мускулатуры, нечеткой анизорефлексии и симптомов орального автоматизма сохранялась и через 3 нед.

Большое значение для регресса неврологических симптомов при малом инсульте имело расположение инфарктов в функционально менее значимых областях в условиях относительно неглубокого (в большинстве случаев) изменения сосудов.

Результаты нейропсихологического исследования.

Оценка динамики темпа психической деятельности показала, что общее время выполнения задания в группе больных, получавших нейромидин, после лечения уменьшилось, а в контрольной группе - увеличилось (табл. 4). Уменьшение времени запоминания 10 слов наблюдалось в обеих группах, однако статистически значимое оно было только в группе нейромидина, что отражает более выраженную положительную динамику темпа психической деятельности у этих больных.

Таблица 4. Среднее время выполнения психологических проб

| Группы | | Общее время работы, сек. | Время запоминания 10 слов, сек. | Кратковременная память (количество цифр) |
|----------|---------------|--------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|
| 1 группа | До лечения | 1050 ± 340 | 170 ± 40 | 4,8±0,8 |
| | После лечения | 960 ± 150 [^] | 156 ± 29* | 5,4±0,8* |
| 2 группа | До лечения | 1248 ± 367 | 187 ± 34 | 4,6±1,0 |
| | После лечения | 1290 ± 419 | 172 ± 35 | 4,6±0,9 |

Примечание.

* $p=0,008$ - статистически значимые различия до и после лечения

[^] $p=0,005$ – статистически значимые различия между 1 и 2 группами после лечения

Также только в группе нейромидина статистически значимым оказалось улучшение кратковременной памяти (воспроизведение числовых рядов в прямом порядке). При исследовании оперативной памяти (воспроизведении числовых рядов в обратном порядке) в 1-ой группе отмечено уменьшение доли пациентов с её снижением (от 50% до 44%), в то время как у больных 2-ой группы, наоборот, их количество увеличилось (от 40% до 60%).

При исследовании зрительной памяти при помощи теста Бентона после проведенного курса лечения статистически значимых различий в количестве ошибок и числе правильных ответов у больных, получавших нейромидин, и контрольной группе установлено не было.

При исследовании слухо-речевой памяти путем запоминания 10 слов после 5 повторов существенной динамики показателей не получено ни в одной из групп.

Интеллектуальная деятельность исследовалась при помощи методики вычитания «100-7». Анализ результатов показывает, что у 75% испытуемых до начала лечения возникали трудности при выполнении этого задания, т.е. время счёта превышало норму, равную 40 сек. У больных обеих групп статистически значимого укорочения времени выполнения задания отмечено не было. В группе нейромидина отмечена тенденция к уменьшению числа допускаемых ошибок, в то время как в группе контроля их количество даже увеличилось.

Анализ обобщенных результатов выполнения теста Арнольда-Кольмана показал статистически значимое улучшение выполнения по всем субтестам в группе больных, получавших нейромидин.

Субтесты «абстрактное» и «практическое» мышление состоят каждый из 5 тестов, выполнение которых требует различной степени абстрагирования и обобщения для успешного выполнения задания. Более трудными с этой точки зрения являются тесты «абстрактного мышления», в которых необходимые для выявления связи скрыты за отдельными частными признаками и необходим высокий уровень опосредования для их правильного решения. Анализ результатов до и после лечения показал, что у больных в группе активного лечения наблюдается статистически значимое улучшение выполнения тестов как по количеству правильных ответов, так и по балльным оценкам. В контрольной группе статистически значимого улучшения не отмечено ни в одной пробе (табл. 5).

Таблица 5. Показатели оценки выполнения функциональных проб теста Арнольда-Кольмана

| Функциональные пробы теста | | Группа нейромидина | Контрольная группа |
|----------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Абстрактное мышление | До лечения | | |
| | правильные ответы | 12,2+0,4 | 13,4+0,6 |
| | баллы | 15,6+0,5 | 16,7+0,3 |
| | После лечения | | |
| | правильные ответы | 14,6+0,6* | 14,5+0,6 |
| | баллы | 17,7+0,5* | 17,3+0,4 |
| Практическое мышление | До лечения | | |
| | правильные ответы | 38,8+0,5 | 38,4+0,6 |
| | баллы | 20,6+0,2* | 19,7+0,3 |
| | После лечения | | |
| | правильные ответы | 41,8+0,5* | 40,4+0,5* |
| | баллы | 22,3+0,4* | 21,5+0,3* |
| Память | До лечения | | |
| | правильные ответы | 19,2+1,1 | 20,4+0,3 |
| | баллы | 8,0+0,2 | 7,7+0,3 |
| | После лечения | | |
| | правильные ответы | 23,6+1,1* | 21,4+1,3 |
| | баллы | 9,0+0,2* | 8,4+0,3 |

Примечание. * $p=0,05$ - статистически значимые различия до и после лечения

Анализ выполнения тестов «практическое мышление» выявил статистически значимое улучшение у больных группы нейромидина и контрольной группы (см. табл. 5).

Анализ выполнения субтеста «память» показал, что стати-

стически значимое улучшение наблюдалось в группе «ассоциативное запоминание» как по количеству правильных ответов, так и по балльным оценкам. В группе контроля данных об улучшении памяти не получено (табл. 6).

Таблица 6. Показатели оценки выполнения функциональных проб субтеста «память»

| Признаки | Три истории | | Ассоциативное запоминание | |
|---------------|-------------------|---------|---------------------------|----------|
| | Правильные ответы | Баллы | Правильные ответы | Баллы |
| до лечения | 5,7+0,8 | 2,9+0,3 | 9,3+0,7 | 2,5+0,1 |
| после лечения | 4,6+0,5 | 3,3+0,2 | 11,7+0,7* | 2,9+0,2* |
| до лечения | 5,1+0,3 | 2,6+0,1 | 10,4+0,7 | 2,7+0,2 |
| после лечения | 6,1+0,4 | 3,0+0,2 | 11,3+0,6 | 2,8+0,2 |

Примечание. * $p=0,05$ - статистически значимые различия до и после лечения

Из приведенных данных видно, что у больных группы нейромидина выявлено статистически значимое улучшение абстрактного и практического мышления, а также памяти. У больных контрольной группы отмечено статистически значимое улучшение выполнения тестов «практического мышления», что связано с улучшением внимания в результате всех лечебных мероприятий.

Результаты нейропсихологического исследования дают основание предположить, что терапия нейромидином оказывает положительное влияние на протекание психических процессов у больных с малым инсультом. При этом следует отметить,

что нейромидин оказывает положительное влияние на темп психической деятельности, процессы, связанные с абстрактным и практическим мышлением, а также кратковременную память и функцию ассоциативного запоминания.

Таким образом, результаты нашей работы открывают перспективу применения нейромидина в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте.

Выводы.

1. Нейромидин оказывает положительное влияние на основные клинические проявления у больных с малым ишемическим инсультом и может использоваться в составе комплексной терапии в раннем восстановительном периоде инсульта.

2. Нейромидин улучшает осуществление мнестической деятельности и процессов мышления у больных с малым ишемическим инсультом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. — М.: Медицина, 1997. — 287 с.

2. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза // Трудный пациент – 2006. – Т. 4. - № 7. – С. 33-39.

3. Гулевская Т. С., Моргунов В. А. Патологическая анатомия нервной системы при атеросклерозе и артериальной гипертензии. — М.: Медицина, 2009. — 296 с.

4. Калашникова Л. А. Неврологические аспекты сосудистой деменции // Очерки ангионеврологии / Под ред З. А. Суслиной. — М.: Атмосфера, 2005. — С. 277— 288.

5. Калашникова Л. А., Гулевская Т. С., Кадыков А. С., Шахпаронова Н. В. Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (клинико-морфологическое исследование) // Неврол. журн. — 1998.-М 2.-С. 7-13.

6. Bogousslavsky J. Binswanger's Disease // In: Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management / Eds H. Barnett et al. — 2nd Edition. - N. Y., 1992. - P. 805-819.
7. Hershey L. Dementia associated with stroke // Stroke – 1989. – Vol. 21 (Suppl. 9) – P. 12-13.
8. Loeb C., Gandolfa C., Croce R. et al. Dementia associated with lacunar stroke // Stroke – 1992. – Vol. 23. - № 9. – P. 1225 -1229.
9. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // Neurology -1999. –Vol. 43. – P. 250-260.
10. Tatemichi T.K., Desmond D., Prohovnic I. et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risk in clinical features in hospital cohort // Neurology – 1992. - № 42. – P. 1189-1193.

ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ (ПОКД) У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРОТИДНУЮ ЭНДАРТЕРАКТОМИЮ В УСЛОВИЯХ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

Л.В. Новицкая-Усенко, В.В. Халимончик, А.Г. Тютюнник

КУ «Днепропетровская медицинская академия»

Цель.

Улучшить качество жизни больных с высоким риском повторного нарушения мозгового кровообращения за счет повышения когнитивных способностей путем раннего включения в комплекс базисной терапии в послеоперационном периоде комбинации ноотропного препарата Ноофена (фенибута) и антихолинэстерадного препарата Нейромидина (ипидакрина) на фоне восстановления перфузии головного мозга.

Материалы и методы.

Обследовано 39 больных, все из которых к моменту поступления в отделение сосудистой нейрохирургии ОКБМ перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку и относились к группе повышенного риска повторного нарушения мозгового кровообращения.

Возраст больных от 37 до 76 лет. Атеросклеротический стеноз внутренней сонной артерии у 73% больных превышал 80% и у 74% больных был двухсторонним. Отмечена высокая частота гипертонической болезни (68,4%) и ИБС (63,1%).

Всем больным в условиях общей анестезии на основе тиопентала натрия проведено оперативное лечение стеноза – классическая эндартерэктомия.

Для оценки состояния психофизиологических функций использовали:

- тест «Прогрессивные матрицы Равена», относящегося к категории невербальных и используемого особенно в тех случаях, когда у больных имеются неврологические и речевые расстройства;
- шкала Mini-Mental-State Examination (MMSE), в соответствии с которой при отсутствии когнитивных нарушений сумма баллов соответствует 28-30 и выше, 24-27 баллов свидетельствуют о предметных нарушениях и 0-23 - о деменции различной степени выраженности;
- тест «Лурье» («Запоминание 10 слов»);
- тест «Исключение лишнего».

Исследования проводили до операции, на 5-7, 14 и 30 сутки после операции.

Больные случайным образом были разделены на 2 группы – контрольную, получавшую стандартную терапию в послеоперационном периоде и основную, с дополнением ее комбинацией ноофена и нейромидина.

Ноофен назначался на ночь накануне операции в дозе 250 мг и с первых послеоперационных суток в дозе 500 мг/сутки в комбинации с нейромидином в дозе 40 мг/сутки на протяжении 30 дней.

Проведена статистическая обработка полученных данных с использованием критериев Стьюдента, Уолкоксона и Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение.

Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту ($57,5 \pm 4,7$ лет в контрольной и $57,8 \pm 5,8$ в основной группе), характеру заболевания, выраженности когнитивных нарушений.

Согласно теста Равена уровень психофизиологических функций у больных был оценен ниже среднего (38% правильных ответов в контрольной и 35% в основной группе), общая сумма оценочных баллов по шкале MMSE составила соответственно $23,7 \pm 3,1$ и $26,3 \pm 2,3$, что указывает на предметные нарушения.

Длительность окклюзии внутренней сонной артерии во время операции составила $22,3 \pm 8,1$ минут и $26,3 \pm 6,8$ минут.

Фармакологическая нейропротекция с применением вышеуказанных препаратов оказывала достоверное положительное влияние.

Суммарный показатель по шкале Равена к 14 суткам после операции достигал в среднем 45,8% ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе оставался практически неизменным (36%, $p < 0,05$).

Качественный анализ отдельных видов допущенных ошибок при выполнении тестовых заданий показал, что уже к 14 суткам после операции увеличивалось количество правильных ответов в среднем на 7% за счет уменьшения числа ошибок, связанных с вниманием и восприятием.

Более выраженной была разница между исследуемыми группами при анализе ошибок, связанных с построением абстрактных умозаключений и динамического синтеза, отражающих аналитико-синтетическую мыслительную деятельность. У больных контрольной группы эти показатели к 30 суткам достигали исходных величин, в основной – превышали доопера-

ционные величины соответственно на 12% и 11%. В структуре когнитивных нарушений согласно показателям шкалы MMSE в дооперационном периоде доминировали расстройства вербальной памяти (соответственно $1,9 \pm 0,56$ и $2,2 \pm 0,38$ балла), ориентировка во времени (соответственно $4,25 \pm 0,91$ и $4,5 \pm 0,78$ балла), внимания и счета (соответственно $3,3 \pm 1,1$ и $4,2 \pm 0,92$ балла).

После восстановления перфузии головного мозга общая когнитивная продуктивность возрастает выше исходного в обеих исследуемых группах к 30 дню после операции, но суммарный балл шкалы MMSE был в среднем на 1 балл выше в основной группе.

Серьезные изменения в дооперационном периоде отмечены и в состоянии мнестических функций (по тесту Лурье), о чем свидетельствовал низкий объем вербального материала больными обеих групп ($4,2 \pm 0,89$ в контрольной и $4,8 \pm 0,91$ в основной), объема отсроченного воспроизведения (соответственно $5,4 \pm 0,72$ и $5,5 \pm 0,64$), что указывало на ухудшение долговременной памяти.

Раннее назначение комбинации ноофена и нейромидина способствовало постепенному увеличению к 30 дню после операции объема воспроизведения слов на 15,2%, увеличения их максимального количества на 12% и суммарного балла по тесту на 11,8%. При этом суммарный балл по тесту Лурье повышался с $25,9 \pm 2,1$ до $30,0 \pm 1,9$ балла ($p < 0,05$), суммарный балл по шкале MMSE с 26,3% до 28,3% ($p < 0,05$).

Выводы.

1. У больных с цереброваскулярной патологией, подвергающихся каротидной эндартерэктомии на фоне ранее перенесенного инсульта или ТИА уже в дооперационном периоде име-

ют место когнитивные нарушения на уровне предметных, что повышает риск развития у них послеоперационной когнитивной дисфункции.

2. Восстановление перфузии головного мозга в комплексе с ранним включением в послеоперационном периоде на фоне базисной терапии фармакологической нейропротекции ноофеном и нейромидином позволяет не только уменьшить риск развития повторных инсультов и сохранить исходную когнитивную продуктивность, но и повысить ее уровень с улучшением качества жизни больных.

ГАМК-ПРОИЗВОДНЫЕ В СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОМ

С.М. Кузнецова

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарёва НАМН Украины», Киев

Ключевые слова: *ишемический инсульт, биоэлектрическая активность головного мозга, пожилой возраст, Ноофен®.*

В патогенетических механизмах формирования инсульта как в острый, так и в восстановительный период, важную роль играет дисбаланс между возбуждающими и тормозными нейротрансмиссивными системами, что ведет к функциональному растормаживанию нервных структур, вышедших из-под иерархического влияния, и формированию различных постинсультных синдромов [8, 11]. Перспективным направлением в терапии и реабилитации больных инсультом является коррекция нарушения дисбаланса между возбуждающими и тормозными нейротрансмиссивными системами путем активации естественных тормозных процессов [10].

Для устранения нейробиохимического дисбаланса, обусловленного ишемией, применяют препараты производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Действие ГАМК в центральной нервной системе (ЦНС) осуществляется путем ее взаимодействия с ГАМК-рецепторами, тесно связанными с дофаминергическими и другими рецепторами мозга. ГАМК опосредует свое действие через два типа рецепторов — А и Б. ГАМК-А-рецептор — это лигандуправляемый хлорный канал в клеточной мембране нейрона, который осуществляет быстрый ингибиторный ответ. ГАМК-Б-рецептор связан со вторичным

информационным G-протеином, локализуется в ЦНС и сосудах головного мозга.

ГАМК-Б-стимуляция уменьшает пресинаптическое выделение медиаторов, в том числе глутамата и опосредует поздний ингибиторный постсинаптический потенциал через кальциевый канал [3].

В стенках мозговых сосудов, особенно в пилальных артериях, существует система синтеза и деградации ГАМК. Одним из представителей группы препаратов ГАМК является Ноофен® — гидрохлорид β -фенил- γ -аминомасляной кислоты [2, 7]. Этот препарат активно используют в неврологической и психиатрической практике для лечения психоэмоциональных и вестибулярных нарушений. Широкая область применения обусловлена многокомпонентным механизмом действия Ноофена®, который, как и бензодиазепиновые транквилизаторы, опосредует свое влияние на функциональную активность мозга через ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс, но бензодиазепины действуют через ГАМК-А-рецепторы, тогда как Ноофен® — через ГАМК-Б-рецепторы, что объясняет относительно слабый анксиолитический эффект этого препарата. Он преимущественно действует на такие проявления, как эмоциональная лабильность, раздражительность, слабодушие, слезливость, то есть ослабляет или устраняет явления психической и физической астении. Активирующий компонент в спектре действия Ноофена® особенно четко проявляется у детей и пожилых лиц (оживление интересов, повышение активности, побуждение к игровой деятельности) [7]. Особенности как транквилизирующего, так и активирующего компонента в действии Ноофена® могут быть связаны с тем, что этот препарат — не только производное ГАМК, как его традиционно рассматривают, но в

равной степени производное β -фенилэтиламина — нейроактивного моноамина, оказывающего как прямое, так и опосредованное через дофаминергическую систему влияние на мозг [6].

Ноофен® обладает центральным миорелаксирующим действием, снижает тонус спастических мышц, практически не уступая баклофену, что делает этот препарат особенно ценным в лечении больных, перенесших инсульт, так как у них в 80 % случаев наблюдают центральные гемипарезы, требующие назначения препаратов, снижающих мышечный тонус. На нормальный тонус мышц Ноофен® действует только в очень высоких дозах. Препарат потенцирует действие различных психотропных средств (нейролептиков, противосудорожных, противопаркинсонических препаратов). В экспериментальных работах было показано, что Ноофен® повышает устойчивость к стрессу [2]. По данным клинических исследований, препарат обладает положительным влиянием на мнестические функции, ускоряет процессы обучения. У пожилых лиц, особенно на фоне дисциркуляторной энцефалопатии [2, 4], Ноофен® эффективно снижает частоту и выраженность симптомов ажитации, тревоги, страха, психомоторного возбуждения; у больных формируется адекватное отношение к себе и окружающим, повышается уровень интереса к жизни, улучшаются процессы сна.

Таким образом, по своему механизму действия и спектру терапевтической эффективности Ноофен® является ноотропным препаратом с транквилизирующим компонентом, что позволяет рассматривать его как перспективное лекарственное средство в реабилитации больных, перенесших инсульт. При разработке системного подхода к коррекции различных биохимических, метаболических изменений в ЦНС необходимо учитывать полушарную локализацию ишемического очага [4].

Цель исследования — изучить влияние Ноофена® на функциональное состояние ЦНС у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, с учетом полушарной локализации очага.

Материалы и методы.

Обследовано 30 больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне, до и после курсового лечения ноотропным препаратом Ноофен® в дозе 1 таблетка 3 раза в сутки на протяжении 1 мес.

Больные были распределены на две группы в зависимости от локализации ишемического очага: 18 больных с локализацией в правом и 12 — в левом каротидном бассейне.

До и после курсового лечения проведено комплексное клинико-инструментальное обследование:

- клинико-неврологический осмотр;
- оценка эмоционально-мнестического профиля: тест на запоминание 10 слов, оценка по геронтологической шкале депрессивности, шкале дифференцированной самооценки САН (самочувствие, активность, настроение);
- исследование биоэлектрической активности головного мозга на 21-канальном компьютерном электроэнцефалографе Nihon kihden (Япония);
- ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головы и шеи с помощью прибора Sonoline Elegra (Siemens);
- магнитно-резонансная томография головного мозга (для верификации локализации и характера очага).

Результаты и обсуждение.

Принимая во внимание многофакторное действие ГАМК-

миметиков, было изучено влияние Ноофена® (ГАМК-Б-агониста) на психоэмоциональную и мнестическую деятельность, церебральную гемодинамику, биоэлектрическую активность головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт, с учетом полушарной локализации очага поражения.

Сравнительный анализ психоэмоционального состояния больных, перенесших ишемический инсульт, после курсового лечения Ноофеном® показал, что у пациентов с локализацией очага в левом полушарии препарат вызывал активизацию кратковременной памяти (по результатам теста запоминания 10 слов). У больных с правополушарной локализацией инсульта под влиянием Ноофена® снизилась депрессивность по геронтологической шкале депрессивности; улучшилось самочувствие по шкале дифференцированной самооценки САН (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей психоэмоциональных и мнестических функций под влиянием курса лечения Ноофеном® у больных, перенесших ишемический инсульт

| Тест | Очаг в левом полушарии | | Очаг в правом полушарии | |
|------------------------------------------------|------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Запоминание 10 слов, % | 80,0 ± 2,0 | 91,0 ± 1,0* | 79,2 ± 4,8 | 81,4 ± 4,8 |
| Шкала дифференцированной самооценки САН, баллы | | | | |
| Самочувствие | 4,1 ± 1,1 | 4,5 ± 0,9 | 3,8 ± 0,1 | 4,5 ± 0,2* |
| Активность | 4,2 ± 1,1 | 5,5 ± 0,2 | 5,1 ± 0,3 | 4,9 ± 0,4 |
| Настроение | 4,6 ± 1,2 | 5,4 ± 0,3 | 4,3 ± 0,6 | 4,6 ± 0,7 |
| Геронтологическая шкала депрессивности, баллы | 12,5 ± 4,5 | 11,5 ± 3,7 | 14,4 ± 2 | 11,4 ± 2,2* |

Примечание. * различия с показателями до лечения статистически достоверны ($p < 0,05$).

Согласно концепции Н.П. Бехтеревой о многоуровневых механизмах устойчивого патологического состояния у боль-

ных, перенесших ишемический инсульт [1], система реабилитации этой категории больных предусматривает воздействие на различные звенья регуляции церебральной гемодинамики, метаболизма и электрогенеза мозга. В реабилитационный период у больных с инсультом констатируют изменения церебральной гемодинамики различной степени выраженности, снижение уровня биоэлектрической активности головного мозга, нарушения взаимосвязи церебральной и системной гемодинамики [4].

В результате анализа влияния Ноофена® на биоэлектрическую активность головного мозга у больных с ишемическим инсультом были установлены полушарные особенности влияния препарата на частотно-амплитудные показатели ЭЭГ. Так, у больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии в центральной области интактного полушария отмечено снижение интенсивности в диапазоне θ -ритма и увеличение интенсивности δ -ритма. В пораженном полушарии в центральной области снижается интенсивность в диапазоне θ -ритма и увеличивается интенсивность в диапазоне β -ритма (табл. 2).

Под влиянием Ноофена® у больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии в обоих полушариях отмечено усиление интенсивности в диапазоне α -ритма: в интактном полушарии — в затылочной области, в пораженном — в височной и затылочной. В затылочной области пораженного полушария зафиксировано увеличение интенсивности β -ритма.

Принимая во внимание, что уровень психоэмоциональной деятельности и биоэлектрической активности в значительной степени зависит от мозгового кровообращения, был проведен анализ состояния церебральной гемодинамики у больных, перенесших ишемический инсульт, до и после курсового лечения

Таблица 2. Динамика интенсивности основных ритмов ЭЭГ после курсового приема Ноофена® у больных, перенесших ишемический инсульт

| Область мозга | Ритм | Интактное полушарие | | | | Пораженное полушарие | | | |
|---------------|------|------------------------|---------------|-------------------------|---------------|------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| | | Очаг в левом полушарии | | Очаг в правом полушарии | | Очаг в левом полушарии | | Очаг в правом полушарии | |
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Центр | δ | 19,3 ± 0,5 | 25,3 ± 0,8* | 26,6 ± 2,3 | 26,2 ± 1,9 | 21,9 ± 1,2 | 22,4 ± 2,8 | 24,4 ± 2,1 | 22,4 ± 2,8 |
| | θ | 15,0 ± 0,6 | 12,7 ± 0,4* | 14,1 ± 0,4 | 14,8 ± 0,7 | 14,5 ± 0,4 | 11,8 ± 0,3* | 12,2 ± 0,6 | 11,9 ± 0,8 |
| | α | 22,1 ± 1,3 | 21,4 ± 1,4 | 18,4 ± 1 | 18,7 ± 0,9 | 22,2 ± 1,4 | 20,2 ± 0,9 | 16,8 ± 0,6 | 16,8 ± 0,6 |
| | β | 24,1 ± 1,1 | 22,4 ± 0,7 | 21,6 ± 1,1 | 22,1 ± 1,0 | 22,0 ± 1,0 | 22,5 ± 1,0 | 23,2 ± 0,9 | 24,3 ± 0,7 |
| | γ | 19,5 ± 1,4 | 19,4 ± 1,3 | 19,5 ± 1,4 | 18,6 ± 1,1 | 19,4 ± 1,3 | 19,9 ± 0,9 | 23,4 ± 1,8 | 24,6 ± 1,4 |
| Височная | δ | 19,8 ± 1,4 | 23,0 ± 2,1 | 22,3 ± 1,9 | 22,6 ± 2,2 | 20,4 ± 1,1 | 21,4 ± 1,4 | 23,6 ± 1,9 | 22,9 ± 2,0 |
| | θ | 13,3 ± 0,5 | 12,4 ± 0,9 | 12,5 ± 0,7 | 11,2 ± 0,9 | 13,0 ± 1,0 | 11,9 ± 1,4 | 14,2 ± 1,1 | 13,9 ± 1,4 |
| | α | 23,3 ± 1,4 | 22,8 ± 2,3 | 20,5 ± 1,2 | 20,3 ± 1,5 | 22,9 ± 1,0 | 21,9 ± 1,8 | 19,3 ± 0,5 | 21,9 ± 0,4* |
| | β | 24,8 ± 0,9 | 23,4 ± 1,5 | 24,4 ± 0,9 | 24,8 ± 0,9 | 23,6 ± 1,2 | 25,1 ± 1,0 | 22,3 ± 1,1 | 22,8 ± 1,6 |
| | γ | 18,8 ± 1,4 | 18,4 ± 1,1 | 20,3 ± 0,8 | 19,8 ± 1,4 | 20,1 ± 0,9 | 20,9 ± 1,8 | 20,4 ± 1,4 | 19,4 ± 1,1 |
| Затылочная | δ | 21,3 ± 1,4 | 22,8 ± 2,4 | 24,9 ± 1,8 | 23,4 ± 2,7 | 24,7 ± 1,7 | 25,1 ± 2,4 | 26,0 ± 1,8 | 24,6 ± 1,8 |
| | θ | 12,3 ± 0,9 | 12,2 ± 0,8 | 12,6 ± 0,8 | 13,3 ± 0,7 | 13,4 ± 0,9 | 13,2 ± 0,5 | 13,3 ± 1,0 | 12,4 ± 1,4 |
| | α | 25,7 ± 1,8 | 24,7 ± 2,6 | 20,9 ± 0,4 | 23,2 ± 0,6* | 22,6 ± 1,4 | 22,5 ± 1,9 | 20,7 ± 0,5 | 23 ± 0,4* |
| | β | 24,2 ± 0,9 | 22,7 ± 1,3 | 22,8 ± 1,1 | 22,9 ± 1,2 | 21,5 ± 0,4 | 24,9 ± 0,3* | 20,4 ± 0,6 | 23,7 ± 0,7* |
| | γ | 16,5 ± 1,1 | 17,6 ± 1,2 | 18,8 ± 0,8 | 18,3 ± 1,5 | 17,9 ± 2,0 | 17,3 ± 1,4 | 19,7 ± 1,6 | 20,6 ± 1,8 |

Примечание. * различия с показателями до лечения статистически достоверны (p < 0,05).

препаратом Ноофен®. Анализировали линейную систолическую скорость кровотока (ЛССК), которая является интегративным показателем, характеризующим состояние мозгового кровообращения, зависит от диаметра сосуда, реологических свойств крови, насосной функции миокарда, эластотонических свойств сосудистой стенки и характеризует степень изменений церебральной гемодинамики при различных формах сосудистой патологии головного мозга [5].

В результате анализа состояния церебральной гемодинамики установлено, что курсовой приём Ноофена® вызывает повышение ЛССК в отдельных сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов. У больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии статистически достоверно повышается ЛССК в правых внутренней сонной (ВСА), задней мозговой (ЗМА), позвоночной (ПА) артериях и базилярной артерии (БА). У больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии Ноофен® повышает ЛССК в правой ВСА, ЗМА и обеих ПА (табл. 3, рисунок).

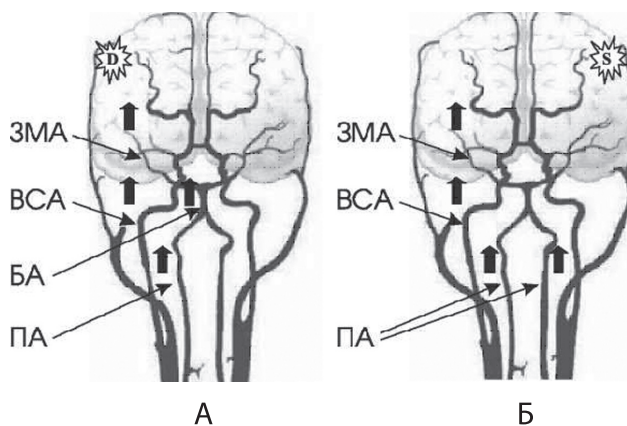


Рис. Динамика показателей ЛССК у больных, перенесших ишемический инсульт после курсового лечения Ноофеном® при локализации ишемического очага в правом (А) и левом (Б) полушарии

Таблица 3. Динамика ЛССК у больных, перенесших ишемический инсульт, после курсового приема Ноофена®

| Сосуд | Полушарие | Очаг в правом полушарии | | Очаг в левом полушарии | |
|-------|-------------------|-------------------------|------------|------------------------|------------|
| | | ЛССК до лечения, см/с | Сдвиг | ЛССК до лечения, см/с | Сдвиг |
| ВСА | Гомолатеральное | 56,5 ± 1,2 | 8,7 ± 0,2* | 60,6 ± 0,6 | -3,5 ± 0,2 |
| | Гетеролатеральное | 62 ± 0,7 | -1,6 ± 0,4 | 60,5 ± 0,6 | 5,6 ± 0,2* |
| СМА | Гомолатеральное | 60,5 ± 1,5 | 4,3 ± 0,4 | 57,2 ± 1,5 | -2,1 ± 0,5 |
| | Гетеролатеральное | 64,8 ± 0,3 | -1,2 ± 0,2 | 65,1 ± 0,9 | 2,1 ± 0,3 |
| ЗМА | Гомолатеральное | 44,9 ± 0,9 | 6,5 ± 0,6* | 45,3 ± 1 | 0,9 ± 0,5 |
| | Гетеролатеральное | 48 ± 0,1 | 3,8 ± 0,1 | 44,8 ± 0,3 | 5,2 ± 0,5* |
| ПА | Гомолатеральное | 33,4 ± 0,3 | 5,4 ± 0,6* | 32 ± 0,7 | 4,8 ± 0,1* |
| | Гетеролатеральное | 36,9 ± 1,2 | 3,8 ± 0,2 | 30,7 ± 0,7 | 8,8 ± 0,2* |
| БА | | 38,1 ± 0,1 | 7,5 ± 0,4* | 39,2 ± 0,7 | 2,3 ± 0,1 |

Примечание. * различия с показателями до лечения статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таким образом, в результате комплексного анализа влияния курсового приема Ноофена® на функциональное состояние мозга у больных с инсультом в восстановительный период зарегистрированы полушарные особенности действия препарата на психоэмоциональную деятельность, биоэлектрическую активность головного мозга и церебральную гемодинамику. У больных с левополушарным инсультом под влиянием препарата улучшается кратковременная память, церебральная гемодинамика в сосудах интактного полушария ВСА, ЗМА и в обеих ПА. У больных с правополушарным инсультом под влиянием Ноофена® снижается уровень депрессивности, улучшается самочувствие (по шкале самооценки САН), повышается ЛССК в правой ВСА, ЗМА, ПА и БА. Тип статистически достоверных из-

менений ЛССК у больных инсультом, обусловленный приемом Ноофена®, свидетельствует о преимущественном влиянии препарата на гемодинамику в вертебробазилярном бассейне.

У больных как с правополушарной, так и с левополушарной локализацией ишемического очага курсовое лечение Ноофеном® вызывает реорганизацию биоэлектрической активности головного мозга. У больных с правополушарным инсультом препарат снижает в отдельных областях пораженного и интактного полушарий интенсивность в диапазоне θ -ритма и увеличивает интенсивность δ -ритма в интактном полушарии на фоне увеличения интенсивности β -ритма в пораженном полушарии. У больных с левополушарным инсультом в интактном и пораженном полушариях увеличивается интенсивность в диапазоне α -ритма, а в пораженном — еще и в диапазоне β -ритма.

Выводы.

У больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием Ноофена® происходит изменение показателей эмоционально-мнестической деятельности, церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности головного мозга. Тип этих изменений имеет полушарные особенности.

У больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии Ноофен® улучшает кратковременную память, увеличивает интенсивность в диапазоне β -ритма на фоне снижения интенсивности в диапазоне θ -ритма в обоих полушариях, улучшает церебральную гемодинамику в сосудах пораженного полушария: ВСА, ЗМА, ПА и БА.

У больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии под влиянием Ноофена® снижался уровень депрессии, улучшалось общее самочувствие, увеличивалась интенсив-

ность в диапазоне α -ритма в обоих полушариях и ЛССК в правой ВСА, ЗМА и обеих ПА.

Положительное влияние Ноофена® у больных, перенесших ишемический инсульт, на психоэмоциональное состояние, биоэлектрическую активность головного мозга и церебральную гемодинамику позволяет рекомендовать включить данный препарат в систему реабилитации постинсультных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека.— Л.: Наука, 1988.— 262 с.
2. Бурчинський С.Г. Перспективи застосування нейротропних засобів як стрес та геропротекторів: препарат Ноофен // Ліки. — 2004.— № 3—4,— С. 7—12.
3. Громов Л.О. Фармакологічний профіль ГАМК-ергічних препаратів в ряду психотропних засобів // Вісн. фармакології та фармації.— 2001.— № 11.— С. 12—14.
4. Кузнецов В.В. Полушарные особенности реорганизации метаболизма, морфологии мозга и церебральной гемодинамики у мужчин и женщин пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, в восстановительный период: Дис. ...д-ра мед. наук,— К., 2006.— 301 с.
5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий. Этюды современной ультразвуковой диагностики // Укр. медицина.— 2001.— Вып. 2,— 180 с.
6. Лукач О.И. Влияние ноотропных (Ноофен), вазоактивных (нафтидрофурил, томерзол) и антигомотоксических препаратов на функциональное состояние ЦНС у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт: Дис. ...канд. мед. наук.— К., 2005.— 204 с.
7. Монастырский Ю.И., Серкова В.К., Кузьмина Н.В., Домбровская Ю.В. Опыт применения «Ноофена» в лечении больных нейроциркуляторной дистонией // Укр. тер. журн.— 2007.— № 4.— С. 84—87.
8. Основы ранней реабилитации больных с острым нарушением мозгового кровообращения / Под ред. В.И. Скворцовой.— М.: Литтерра,

2006.— 104 с.

9. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга.— М.: МЕДпресс-информ, 2006.— 254 с.

10. Geyer J.D., Gomez C.R. Stroke. A practical approach.— Lippincott Williams&Wilkins, 2009.— 361 p.

11. Liebeskind D.S. Therapeutic strategies in cerebral ischemia.— Atlas Medical Publishing Ltd., 2011.— 152 p.

КЛИНИКО-ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТОЛА ПРИ ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ ВЕГЕТАТИВНЫХ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

С.А. Живолупов

Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии и Лаборатории функциональной диагностики ФГУ СПбНИИ фтизиопульмонологии Росмедтехнологий, г. Санкт-Петербург, Россия

Анализ результатов фундаментальных исследований, проведенных в последние десятилетия, диктует необходимость рассмотрения патогенеза многих заболеваний нервной системы и вопросов восстановления нарушенных функций с учетом процессов нейропластичности - фундаментального механизма аллостатической адаптации структур нервной системы к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды.

Особую роль в модуляции нейропластических процессов играют нейротрофические ростовые факторы (НРФ). Последние относятся к физиологически активным полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в процессе филогенеза, а также способствуют формированию новых синаптических связей в постнатальном периоде [3]. Кроме того, установлена решающая роль НРФ в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, а также в восстановлении функций при травматических и сосудистых поражениях нервной системы [11].

Среди множества НРФ, обнаруженных к настоящему вре-

мени, особое положение занимает нейротрофический фактор мозга (BDNF). BDNF представляет собой белок с молекулярной массой 27 кДа, исходно выделенный из мозга свиньи как трофический фактор для клеток спинномозговых узлов, а позже полученный и из человеческого мозга [15]. Он обладает высокой гомологией с рядом других нейротрофических факторов, таких как NGF, NT-3, NT-4/5 [21] и модулирует активность разных типов нейронов центральной нервной системы. Установлено, что BDNF экспрессируется в фибробластах, астроцитах, нейронах, тромбоцитах, а также в лейкоцитах (в зонах повреждения периферических нервов) [19]. BDNF в плазме обнаруживается в количествах порядка пг/мл, в то время как в сыворотке он присутствует в количествах порядка нг/мл. Разница обуславливается высвобождением BDNF при дегрануляции тромбоцитов и свертывании крови. Основным источником молекул BDNF в сыворотке крови служат тромбоциты, которые связывают, депонируют и высвобождают BDNF в ответ на внешние стимулы [10]. Поскольку эмбриональное развитие тромбоцитов и нейронов происходит от одного и того же предшественника в нервном гребешке [20], концентрация BDNF в периферической крови может отражать уровень синтеза BDNF в ЦНС, также как это в настоящее время доказано для серотонина [17]. В 2002 году Karege и др. [13] продемонстрировали наличие корреляции между концентрацией BDNF в плазме крови и в головном мозге у крыс, а также доказали возможность проникновения нейротрофических факторов через гематоэнцефалический барьер в условиях эксперимента.

В настоящее время известно, по меньшей мере, 2 типа рецепторов к BDNF: низкоафинные рецепторы NGF (LNGFR), и высокоафинные рецепторы к тропомиозинкиназе-B (TrkB).

Активизация LNGFR играет важную роль в миграции леммоцитов в область повреждения периферических нервов, а также в модуляции активности TrkB на клетках, экспрессирующих одновременно оба рецептора [16]. Вторым рецептором для BDNF - TrkB обладает способностью связывать нейротропины NT-3 и NT-4. Рецептор TrkB экспрессируется в гранулярных нейронах мозжечка, мотонейронах спинного мозга, пирамидальных клетках гиппокампа, почти всех клетках развивающегося головного мозга, а также на тимоцитах, что указывает на роль BDNF в лимфопоэзе.

Функциональная активность BDNF достаточно велика. В период развития нервной системы BDNF участвует в дифференцировке нейронов, их функциональной матурации, а также в синаптогенезе. Во взрослом организме BDNF играет нейропротективную роль. Было показано, что BDNF поддерживает рост спинальных сенсорных и моторных нервных клеток [5], а также дофаминергических нейронов черной субстанции, холинергических и ГАМК-ергических нейронов коры головного мозга [15]. Пик концентрации BDNF в головном мозге приходится на молодые годы, а относительно постоянные уровни определяются в зрелом и в старческом возрасте [23]. Интересен тот факт, что возрастание уровня BDNF совпадает с периодом, когда лобная кора созревает структурно и функционально [23].

Установлено, что пренатальные условия могут нарушать когнитивные функции у взрослого человека частично вследствие нарушения выработки BDNF в гиппокампе [6]. Также, в ряде исследований была продемонстрирована достоверно значимая связь между концентрацией BDNF в головном мозге и аффективными нарушениями [14]. Кроме того, существующая в настоящее время моноаминовая гипотеза развития депрес-

сии предполагает в качестве возможного механизма нарушение экспрессии генов-мишеней для нейротрофических факторов и, прежде всего, BDNF. Под влиянием стресса подавление экспрессии гена BDNF может приводить к апоптозу нейронов гиппокампа и, впоследствии, к его атрофии. Этот процесс, вероятно, лежит в основе снижения ответа на лечение и рецидивирования эпизодов депрессии у пациентов.

Выявление значимой роли нейротрофических факторов и, в частности, BDNF в стимуляции нейропластичности, открывает перед исследователями новые перспективы в лечении сосудистых, травматических и нейродегенеративных заболеваний нервной системы. Однако доставка больших белковых молекул нейротрофических факторов к различным структурам нервной системы все еще остается трудно преодолимым с терапевтической точки зрения препятствием. В связи с этим открытие нейротрофических эффектов у отдельных лекарственных средств, применяющихся в клинической практике, привлекает интерес исследователей к изучению возможности их использования в качестве препаратов, усиливающих нейропластический потенциал нервной системы.

Одним из наиболее перспективных препаратов подобного рода является адаптол. По своей химической структуре он является бициклическим производным мочевины. Нейротропное действие адаптола определяется его способностью активно проникать через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на нейроны преимущественно гипоталамуса и лимбической системы. На синаптическом уровне центральный эффект адаптола реализуется за счет выраженного ГАМК-эргического, серотонинергического и мягкого холинергического действия. Кроме того, препарат обладает значительной адренолитичес-

кой и антиглутаматергической активностью. Клинически доказано, что курсовой прием адаптола оказывает выраженный анксиолитический, стрессопротекторный, вегетостабилизирующий и ноотропный эффект. Основная точка приложения препарата и реализуемое за счет него стимулирующее влияние на адаптационно-компенсаторные процессы в организме позволяют предположить возможное модулирующее влияние адаптола на экспрессию BDNF в головном мозге.

Целью работы было проведение анализа влияния препарата адаптол на клинические, нейропсихологические паттерны, а также концентрацию BDNF в плазме крови у пациентов с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы и последствиями черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы.

В открытом клиническом исследовании, проведенном на базе кафедры нервных болезней и психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, приняли участие 75 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст – $30,2 \pm 7,8$ лет).

Критериями включения пациентов в исследование было: наличие информированного согласия пациента, а также верифицированный диагноз соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (СДВНС, F45.3) или последствий закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ, E90.5) (сотрясения головного мозга, ушиба головного мозга легкой степени тяжести) в период от 1 года до 2-х лет с момента травмы. Каждый больной получал полную информацию о препарате, его свойствах, цели и принципе исследования. Критериями исключения были беременность, период лактации, повышенная чувствительность к компонентам препарата в анамнезе.

Первую группу составили 45 больных (30 мужчин, 15 женщин) с СДВНС, которые были рандомизированы на 2 подгруппы, не имеющие достоверных различий по полу, возрасту, индексу массы тела и времени. В лечении пациентов подгруппы Ia (23 человека) использовали ноотропные, витаминные препараты, а также адаптол перорально по 500 мг 3 раза в день. Комплексная терапия больных подгруппы Ib (22 человека) отличалась лишь более высокой дозой препарата адаптол – 1000 мг 3 раза в день.

Во вторую группу вошли 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин) с последствиями закрытой черепно-мозговой травмы, которые также были разделены на 2 однотипные подгруппы по 15 больных в каждой. Комплексное лечение больных как подгруппы IIa, так и IIb включало ноотропные, витаминные препараты и адаптол. При чем в подгруппе IIa использовали адаптол в таблетированном виде по 500 мг 3 раза в день, а в подгруппе IIb – по 1000 мг 3 раза в день.

Кроме того, контрольную группу составили 30 человек (15 пациентов с СДВНС и 15 – с последствиями черепно-мозговой травмы), в лечение которых использовали исключительно ноотропную и витаминотерапию.

Исследование включало скрининговый период, период активного лечения, последующая оценка результатов. В период скрининга (до 1 суток) определяли соответствие пациента критериям включения/исключения по данным анамнеза, результатам объективного обследования - оценка соматического и неврологического статуса, теста на беременность. Общая длительность периода лечения составила 30 суток.

Всем пациентам на 0 и 31 сутки наблюдения помимо неврологического осмотра по общепринятой методике [1] производилось исследование вегетативного статуса (индекс Кер-

до), тревоги (шкала тревоги Гамильтона (HARS)) и когнитивных расстройств (батарея лобной дисфункции (FAB), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), краткий отборочный тест (КОТ)). Кроме того, до начала терапии и через 1 сутки после ее завершения определялась концентрация BDNF в плазме крови пациентов методом ИФА. Полученные значения концентрации BDNF в плазме крови сравнивались с нормативными показателями, отражающими интенсивность синтеза пептида: 0-15 пк/мл – низкая продукция, 15-30 пк/мл – средняя продукция, более 30 пк/мл – высокая продукция.

Результаты лабораторного исследования BDNF в плазме крови сопоставлялись с динамикой клинического состояния пациентов и шкалированной оценкой когнитивных, тревожных и вегетативных расстройств.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 в соответствие с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [2]. Выбор соответствующих методик проводили с учетом общепринятых правил системного анализа и моделирования динамических исследований. Заключение о статистической значимости давалось при уровне вероятности ошибочного заключения $p < 0,05$.

Результаты.

В начальном периоде исследования в клинической картине у большинства обследованных пациентов обеих групп, наряду с умеренным паническим расстройством, преобладал астено-невротический синдром в виде общей слабости, снижения памяти, быстрой утомляемости, раздражительности, снижения работоспособности, нарушения сна и головных болей. В невро-

логическом статусе наблюдалась рассеянная неврологическая симптоматика, признаки мозжечковой недостаточности и вегетативные расстройства. Исследование индекса Кердо, отражающего наличие и степень вегетативного дисбаланса, выявило в подгруппах Ia, Ib и контрольной группе пациентов с СДВНС доминирующее влияние симпатической нервной системы (таб. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика результатов обследования пациентов с СДВНС

| Группы Шкалы | Ia | | Ib | | контроль | |
|-----------------|----------|------------|----------|------------|----------|----------|
| | 0 сут | 31 сут | 0 сут | 31 сут | 0 сут | 31 сут |
| Индекс Кердо | 20,4±4,3 | 14,6±2,6*Δ | 21,2±3,3 | 10,3±3,3*Δ | 19,9±4,0 | 17,8±3,0 |
| HARS | 9,9±2,5 | 6,0±1,8*Δ | 9,1±1,6 | 3,3±1,1*Δ | 9,5±1,5 | 8,7±1,6 |
| FAB | 16,3±1,1 | 17,2±1,5 | 17,0±0,5 | 17,5±0,5 | 17,1±0,7 | 17,3±0,5 |
| MMSE | 29,2±0,5 | 29,6±0,4 | 29,0±0,5 | 29,3±0,6 | 28,6±0,6 | 28,6±0,6 |
| КОТ | 20,5±2,6 | 28,4±1,9*Δ | 22,3±3,0 | 33,5±2,7*Δ | 22,3±2,2 | 24,5±3,2 |
| BDNF (пг/мл) | 8,6±1,0 | 26,9±1,4*Δ | 7,8±0,6 | 27,8±1,2*Δ | 7,9±1,5 | 9,4±2,0 |

Примечание.

* достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля

Δ достоверное различие ($p < 0,05$) между основными группами

Достоверно менее выраженная ($p < 0,05$) симпатикотония была зарегистрирована также и в группе пациентов с последствиями ЗЧМТ: индекс Кердо в подгруппе Ia составил $16,6 \pm 2,8$, в подгруппе Ib – $17,1 \pm 4,0$ и в контрольной группе – $16,9 \pm 2,9$. В соответствии с анализом параметров шкалы тревоги HARS на момент начала исследования у подавляющего большинства пациентов всех групп (102 человека, 97%) отмечалась субклинически выра-

женная тревога. Достоверного различия между группами больных по выраженности тревоги отмечено не было. Нейропсихологическое тестирование не выявило грубых когнитивных расстройств как у пациентов с СДВНС, так и с последствиями ЗЧМТ. Тем не менее, обращает на себя внимание более низкий уровень обучаемости и интеллектуальной продуктивности по данным опросника КОТ, а также умеренная лобная дисфункция и преддементные когнитивные нарушения в соответствии с анализом параметров теста FAB и MMSE в группе пациентов с последствиями травм головного мозга. Последние изменения относились, главным образом, к пациентам старшей возрастной группы. Исследование содержания BDNF в плазме крови выявило его низкую продукцию у всех исследуемых больных. При этом у пациентов с СДВНС была зарегистрирована более низкая концентрация BDNF по сравнению с группой больных после ЗЧМТ ($p < 0,05$) (рис. 1).

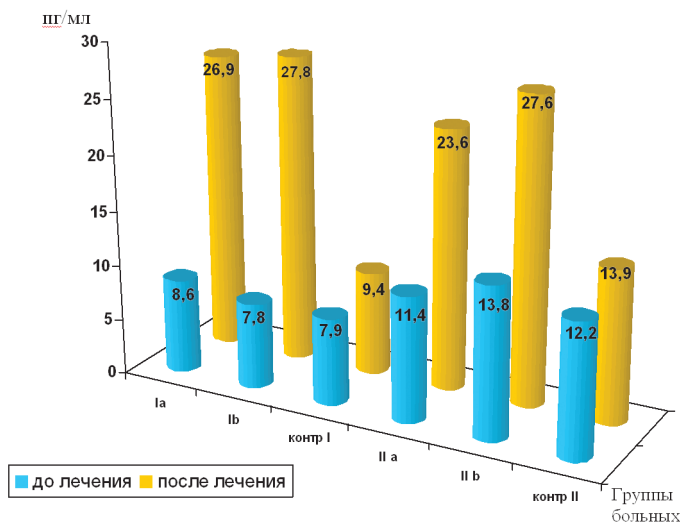


Рис. Динамика изменения концентрации BDNF в плазме крови у исследуемых больных

Через 30 суток наблюдения у пациентов подгруппы Ia, получавших в составе комплексного лечения адаптол в суточной дозе 1500 мг, были выявлены достоверные изменения по ряду исследуемых параметров. Так, среднее значение индекса Кердо снизилось до $14,6 \pm 2,6$, шкалы HARS до $6,0 \pm 1,8$, а интегральный показатель опросника КОТ увеличился до $28,4 \pm 1,9$, что свидетельствовало об уменьшении степени тревоги, улучшении вегетативной регуляции и обучаемости пациентов. Средняя концентрация BDNF в плазме у этой категории больных после проведенного лечения увеличилась до $17,9 \pm 1,4$ пг/мл, отражая значительные функциональные перестройки в ЦНС, связанные с увеличением продукции нейротрофического фактора мозга. Достоверных различий в изменении средних показателей шкал MMSE и FAB по сравнению с параметрами, полученными на этапе скрининга, зафиксировано не было. Следует отметить, что изменение средних значений индекса Кердо, шкалы HARS, опросника КОТ и содержания BDNF оказались статистически значимыми ($p < 0,05$) не только по сравнению с исходными результатами, но и с параметрами, зарегистрированными в контрольной группе больных с СДВНС.

Аналогичные изменения были получены и в подгруппе Ib, пациенты которой получали адаптол в дозе 3000 мг в сутки. Здесь также отмечалось достоверное изменение в положительную сторону средних показателей индекса Кердо, шкалы HARS, опросника КОТ и концентрации BDNF в плазме крови по сравнению с исходными данными и параметрами контрольной группы. В то же время, изменение указанных параметров оказалось статистически значимым также и между подгруппами Ib и Ia, что свидетельствовало о дозозависимом эффекте адаптола.

Кроме того, в подгруппе пациентов Ib с СДВНС нами наблю-

дался один интересный феномен. Трем больным этой группы, имеющим максимально выраженную тревогу по шкале HARS, на этапе скрининга, а также через 6 месяцев после завершения лечения, была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга. Эти пациенты характеризовались стойким вегетативными расстройствами и по данным семейного анамнеза росли в социально неблагополучных семьях. Анализ результатов нейровизуализационного исследования выявил уменьшение объема гиппокампа у всех исследуемых больных до начала лечения и тенденцию к его увеличению через 6 месяцев после завершения терапии.

Обследование пациентов подгруппы IIa выявило достоверное ($p < 0,05$) уменьшение выраженности тревожного синдрома, по данным анализа значений шкалы HARS в сравнении с первоначальными параметрами и значениями контрольной группы больных. Средний балл шкалы на этом этапе исследования составил $6,2 \pm 1,4$ баллов. Также отмечалась статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в соответствие со значениями индекса Кердо. Анализ результатов нейропсихологического тестирования (FAB и MMSE) свидетельствовал о некотором улучшении когнитивных функций обследованных пациентов, не достигшими, однако, статистически значимого различия по сравнению с исходными параметрами и показателями контрольной группы. В то же время было выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение интегрального значения опросника КОТ, свидетельствующее о повышении темпа умственных процессов и интеллектуальной продуктивности у данной категории больных. И, наконец, среднее содержание BDNF в плазме крови пациентов подгруппы IIa достоверно ($p < 0,05$) увеличилось до значения $23,6 \pm 3,1$ пг/мл по

сравнению с базальным уровнем ($11,4 \pm 0,9$ пг/мл) и соответствующим показателем контрольной группы ($13,9 \pm 1,1$ пг/мл) (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика результатов обследования пациентов с последствиями ЗЧМТ

| Группы Шкалы | Ia | | Ib | | контроль | |
|-----------------|----------------|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|----------------|
| | 0 сут | 31 сут | 0 сут | 31 сут | 0 сут | 31 сут |
| Индекс Кердо | $16,6 \pm 1,8$ | $9,7 \pm 2,0^* \Delta$ | $17,1 \pm 4,0$ | $10,3 \pm 3,3^* \Delta$ | $18,2 \pm 3,1$ | $16,7 \pm 3,4$ |
| HARS | $9,0 \pm 2,0$ | $6,2 \pm 1,4^* \Delta$ | $9,7 \pm 2,6$ | $3,3 \pm 1,1^* \Delta$ | $10,1 \pm 2,1$ | $9,4 \pm 1,8$ |
| FAB | $15,1 \pm 1,8$ | $16,0 \pm 1,01$ | $15,3 \pm 1,5$ | $17,5 \pm 0,5$ | $17,0 \pm 0,7$ | $17,1 \pm 0,4$ |
| MMSE | $26,3 \pm 1,1$ | $27,2 \pm 1,2$ | $26,6 \pm 2,0$ | $29,3 \pm 0,6$ | $28,0 \pm 0,7$ | $28,2 \pm 0,3$ |
| KOT | $14,4 \pm 2,9$ | $26,7 \pm 3,4^* \Delta$ | $13,8 \pm 3,5$ | $33,5 \pm 2,7^* \Delta$ | $15,3 \pm 3,0$ | $16,6 \pm 3,5$ |
| BDNF (пг/мл) | $11,4 \pm 0,9$ | $23,6 \pm 3,1^* \Delta$ | $13,8 \pm 1,3$ | $27,6 \pm 1,2^* \Delta$ | $12,2 \pm 0,5$ | $13,9 \pm 2,1$ |

Примечание.

* достоверное различие ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля

Δ достоверное различие ($p < 0,05$) между основными группами

В подгруппе IIb изменения исследуемых параметров в целом соответствовали динамике, наблюдаемой в подгруппе IIa. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) улучшение индекса Кердо, показателя шкалы тревоги Гамильтона, значения опросника KOT и увеличения концентрации BDNF в плазме крови больных по сравнению с исходными параметрами и с результатами, полученными в контрольной группе больных. Более того, установлено достоверное различие ($p < 0,05$) изменений указанных

параметрами между подгруппами больных IIa и IIb, доказывающее более выраженный положительный эффект терапии адаптолом в высоких дозах.

Использование рангового коэффициента корреляции Спирмена позволило установить, что между повышением концентрации в плазме крови BDNF и уменьшением выраженности тревоги по шкале HARS, а также увеличением интегрального значения опросника KOT в подгруппах Ia, Ib, IIa, IIb по сравнению с исходными параметрами существует сильная прямая ($R=0,885$ и $R=0,896$, соответственно), статистически значимая ($p<0,05$) связь.

За весь период наблюдения каких-либо значимых побочных эффектов во всех исследуемых группах зарегистрировано не было. У 2 пациентов, принимавших адаптол в дозе 3000 мг/сут, отмечалась аллергическая реакция в виде легкой гиперемии лица, которая носила непродолжительный характер и не послужила поводом к прекращению исследования.

Обсуждение.

Современные тенденции в лечении многих неврологических и психиатрических заболеваний в большинстве своем сводятся к поиску новых симптоматических препаратов, позволяющих купировать отдельные клинические проявления заболевания. В то же время, на наш взгляд, главной целью терапии должна стать нейропластичность, модуляция которой позволит кардинально изменить функционирование нервных клеток и нейрональных ассоциаций, создавая, тем самым, основу саногенеза.

Это утверждение наиболее справедливо в отношении терапии аффективных расстройств и тревоги. Известно, что дли-

тельно протекающие эмоциональные нарушения приводят к уменьшению количества нейронов и глиальных клеток в различных отделах головного мозга [9]. В то же время хроническое стрессовое воздействие нарушает функционирование и ускоряет дегенерацию нейронов в гиппокампе, миндалевидном теле и префронтальной коре. Кроме того, под воздействием длительного стресса уменьшается клеточная пролиферация и снижается устойчивость нейронных ансамблей к внешним факторам агрессии [4]. Недавние исследования показывают, что подобным стресс-индуцированным морфологическим изменениям соответствуют четкие клинические корреляты: тревога, снижение внимания и памяти [18]. Считается, что биохимической основой этих процессов является нарушение активности киназ, приводящее к изменению внутриклеточного уровня цАМФ и уменьшению экспрессии гена BDNF. Эта гипотеза находит свое подтверждение в аутопсическом исследовании гиппокампа и префронтальной коры головного мозга людей, длительно страдающих тревогой и депрессией, где было выявлено снижение концентрации белка BDNF, а также мРНК, кодирующего его синтез. Более того, доказано, что BDNF регулирует процесс долговременной потенциации – ключевой механизм обучения и запоминания. Так, трансгенные мыши, у которых отсутствует BDNF или его рецептор TrkB, демонстрируют гораздо более низкий результат прохождения водного лабиринта Морриса (тест на гиппокамп-опосредованное обучение) по сравнению с мышами, не имеющими такой дефектности.

Секреция BDNF может быть как конститутивной, так и, чаще всего, регулируемой внешними стимулами [7]. Такая особенность отличает BDNF от других ростовых факторов и имеет большое значение в регуляции эмоций. Наряду с медленно

развивающимися эффектами, в основе которых лежит синтез белков, BDNF способен индуцировать стремительные изменения в синаптической пластичности. Например, за счет фосфорилирования синапсина, что увеличивает высвобождение глутамата и ГАМК [12].

К настоящему времени убедительно доказана важная роль BDNF в механизме действия антидепрессантов и препаратов, оказывающих влияние на эмоциональную сферу человека. Например, при длительном лечении антидепрессантами в коре головного мозга и в гиппокампе усиливается экспрессия BDNF [22]. В то же время блокирование активности BDNF с использованием ингибиторов ERK (внеклеточной митоген-активируемой киназы) или же ингибиторов рецепторов к тирозинкиназе позволяет нивелировать эффект антидепрессантов [8]. Таким образом, снижение экспрессии BDNF может служить объективным маркером нейрональной дисфункции, связанной с эмоциональными и когнитивными расстройствами.

В настоящем исследовании мы оценивали эффективность использования препарата адаптол в комплексной терапии пациентов с СДВНС и последствиями ЗЧМТ. Результаты скринингового обследования показали, что эти две гетерогенные группы больных, часто встречаемые в неврологической практике, объединяет наличие стойкого вегетативного, тревожного синдромов, а также снижения уровня обучаемости. Последний факт свидетельствует о значимости нарушений нейропластического потенциала головного мозга обследуемых больных, поскольку процесс обучения является одним из наиболее ярких проявлений способности нервной системы адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды. Кроме того, во всех исследуемых группах было выявлено снижение уровня BDNF в плазме

крови пациентов, что свидетельствовало о значимой дезинтеграции нейропластических процессов в головном мозге больных с СДВНС и последствиями ЗЧМТ. Данное обстоятельство можно считать косвенным научным подтверждением одного из библейских постулатов: «Уныние (в медицинском понимании – депрессия) один из семи смертных грехов» потому, что депрессия приводит к снижению BDNF, а это, свою очередь, снижает защитные свойства мозга и ускоряет его старение и гибель.

Использование адаптола в комплексной терапии пациентов обеих групп достоверно уменьшало выраженность вегетативных расстройств и тревоги, а также увеличивало интеллектуальную продуктивность. Кроме того, прием адаптола статистически значимо повышал продукцию BDNF в головном мозге испытуемых. Эти эффекты отмечались после 30 суток лечения и имели зависимость от дозы принимаемого препарата – более выраженные позитивные изменения отмечались у пациентов, использующих адаптол в суточной дозе 3000 мг. Кроме того, получены нейровизуализационные данные, позволяющие предположить увеличение объема гиппокампа у пациентов с СДВНС и длительно протекающей тревогой после приема адаптола, однако этот факт требует дальнейшего подтверждения. Доказательство наличия сильной прямой, статистически значимой связи между повышением концентрации в плазме крови BDNF и уменьшением выраженности тревоги, а также увеличением интегрального значения опросника КОТ в обследуемых группах больных по сравнению с исходными параметрами, свидетельствует о том, что в основе позитивного действия адаптола лежит модуляция нейропластичности за счет одного из наиболее эффективных путей – усиления экспрессии BDNF.

Можно считать доказанным и ноотропный эффект адапто-

тола. В исследованиях сравнения ноотропного действия mebicarum с пирацетамом и пиридитолом (А.М.Карпов, И.Е. Зимакова, Н.С. Макаровичков) выявило выраженное ноотропное действия mebicarum (Адаптола). У больных органическими поражениями головного мозга и шизофренией пожилого возраста со сроком заболевания более 10 лет монотерапия mebicarum в течение 3-4 недель в дозах 0,3-1,5 г в сутки превосходила по эффективности сравниваемые препараты у больных с эмоциональной и вегетативной лабильностью. Улучшалась память и восприятие информации. В тоже время, стимулирующий компонент в действии пиридитола и пирацетама вносит в поведение больных суетливость, раздражительность, уменьшает активное торможение, необходимое для целенаправленных волевых и интеллектуальных усилий. В то же время mebicarum оказывал нормализующее влияние на дефицитарные расстройства мышления больных параноидной шизофренией, редуцировал такие симптомы как паралогия, резонерство, бессвязность. Установлена дозозависимость ноотропного эффекта Адаптола (mebicarum). При назначении малых доз препарата - 0,9 г в сутки более выражено психостимулирующее и антидепрессивное действие, в то же время в дозе 1,8-2,7 г в сутки – антиастеническое и ноотропное.

Выводы.

Использование адаптола в комплексном лечении пациентов с СДВНС и последствиями ЗЧМТ способствует достоверному уменьшению выраженности тревоги, вегетативных расстройств, а также улучшению интеллектуальных процессов, реализуемых за счет усиления продукции BDNF. Препарат обладает хорошей переносимостью, даже в высоких дозах. Важной особенностью

адаптола является отсутствие выраженного седативного эффекта, что выгодно отличает его от других лекарственных средств, оказывающих схожий терапевтическое действие. Исследование концентрации BDNF в плазме крови пациентов является адекватным инструментом для оценки активности нейропластических изменений и может использоваться для контроля эффективности лечения больных психоневрологического профиля.

Полученные данные открывают широкие перспективы для использования адаптола в лечение многих неврологических заболеваний, требующих стимуляции нейропластичности. Это не только эмоциональные и вегетативные расстройства, но и нейродегенеративные заболевания, а также сосудистые и травматические поражения нервной системы. Для уточнения фармакологического действия адаптола, а также для разработки научно обоснованных методических рекомендаций по включению его в комплексную терапию пациентов с гетерогенной неврологической патологией, целесообразно проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Топическая диагностика заболеваний и травм нервной системы: Учебное пособие / Под ред. М.М. Одинака. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2010. – 232 с.
2. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, 2-е изд., доп. – СПб.: ВМедА. - 2005 – 292 с.
3. Alvarez-Buylla A., Garcia-Verdugo J.M. Neurogenesis in adult subventricular zone // J. Neurosci. – 2002. – Vol. 22. – P. 629–634.
4. Banasr M. et al. Chronic unpredictable stress decreases cell proliferation in the cerebral cortex of the adult rat // Biol. Psychiatry. – 2007. – Vol. 62 (5). – P. 496–504.
5. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. New neurotrophic factors // Annu.

Rev. Physiol. – 1985. – Vol. 45. – P. 601-612.

6. Castren E. et al. Role of neurotrophic factors in depression // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 7 (1). – P. 18–21.

7. Castren E. Is mood chemistry? // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 6. – P. 241–246.

8. Castren E., Rantamaki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity // *Dev. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 70. – P. 289–297.

9. Chen C.H., Lennox B., Jacob R. et al. Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed states of bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 59. – P. 31–39.

10. Fujimura H., Altar C., Chen R. et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation // *Thromb. Haemost.* – 2002. – V. 87. – P. 728-734.

11. Groves J.O. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? // *Mol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 12 (12). – P. 1079–1088.

12. Jovanovic J.N., Czernik A.J., Fienberg A.A. et al. Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release // *Nat. Neurosci.* – 2000. – Vol. 3. – P. 323–329.

13. Karege F., Perrez G., Bondolfi G. et al. (2002): Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients // *Psychiatry Res.* – 2002. – Vol. 109. – P. 143–148.

14. Kauer-Santanna M., Yatham L.N., Tramontina J. et al. Emotional memory in bipolar disorder // *Br. J. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 192. – P. 458–463.

15. Kuipers S.D., Bramham C.R. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy // *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* – 2006. – Vol. 9. – P. 580–586.

16. Leibrock J., Lottspeich F., Hohn A. et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor // *Nature.* – 1989. – Vol. 34 (1). – P. 149-152.

17. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science.* – 1996. – Vol. 274. – P. 1527–1531.

18. Liston C. et al. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26 (30). – P. 7870–7874.
19. Martinowich K., Manji H., Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety // *Nat. Neurosci.* – 2007. – Vol. 10. – P. 1089–1093.
20. Pearse A.G. The common peptides and the cytochemistry of their cells of origin // *Basic Appl. Histochem.* – 1980. – V. 24. – P. 63-73.
21. Robinson R.C., Radziejewski C., Stuart D.I., Jones E.Y. Structure of the brain-derived neurotrophic factor/heurotrophin 3 heterodimer // *Biochemistry.* – 1995. – Vol. 34. – P. 4139-4146.
22. Schmidt H.D., Banasr M., Duman R.S. Future Antidepressant Targets: Neurotrophic Factors and Related Signaling Cascades // *Drug Discov. Today Ther. Strateg.* – 2008. – Vol. 5. – P. 151-156.
23. Waterhouse E.G., Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity // *Mol. Cell Neurosci.* – 2009. – Vol. 42. – P. 81–89.

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

И.Н. Карабань

*ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН
Украины», Киев*

Современные достижения в области изучения механизмов развития болезни Паркинсона (БП), создание ряда новых патогенетически значимых лекарственных препаратов и методик их применения на разных стадиях развития заболевания позволяют существенно изменять стратегию лечения заболевания и улучшать качество жизни больных. В настоящее время считается установленным, что БП характеризуется не только двигательными расстройствами, но и широким спектром так называемых немоторных нарушений, которые встречаются практически у всех пациентов независимо от возраста дебюта и стадии болезни. К ним относятся нейропсихические симптомы (эмоциональные, когнитивные, поведенческие, психотические), нарушения сна и бодрствования, вегетативные нарушения, сенсорные расстройства и боль, утомляемость. Многие немоторные нарушения появляются уже на доклинической стадии БП, часто опережая манифестацию классических двигательных симптомов паркинсонизма. Вот почему одним из наиболее актуальных и перспективных направлений в терапии БП является разработка нейропротекторной стратегии в комплексном патогенетическом лечении заболевания.

Термин «нейропротекция» подразумевает фармакологические воздействия, приносящие долгосрочный положитель-

ный эффект вследствие благотворного влияния на этиологические и патогенетические механизмы развития заболевания, предупреждая тем самым развитие заболевания или его прогрессирование (1,3). Цель нейропротекторных стратегий – предупреждение патологических каскадов, ведущих к дисфункции нейронов или гибели клеток. Нейропротекция может быть достигнута посредством:

- блокады глутаматных рецепторов, которые активируются при патологии;
- блокады определенных механизмов передачи сигналов, например, обусловленных митогенактивируемой протеинкиназой;
- ингибирования определенных ферментов, вырабатывающих токсины, например, синтазы оксида азота, и вовлеченных в процессы реализации гибели клеток, например каспаз.

Поскольку эксайтотоксичность и апоптоз считаются важными механизмами гибели дофаминергических нейронов при БП, антагонисты глутаматергических NMDA-рецепторов (амантадин, мемантин) на протяжении многих лет применяются для симптоматического и потенциально нейропротекторного лечения заболевания.

Первый отечественный препарат амантадинового ряда (мидантан) был синтезирован в начале 70-х годов в Рижском институте органического синтеза. Установлено, что амантадин стимулирует выброс ДА из пресинаптических окончаний, уменьшает обратный захват ДА в синапсе, тормозит глутаматергические влияния лобной коры на полосатое тело и обладает отчетливым холиноблокирующим эффектом. Как антагонист глутаматных рецепторов амантадин способен реализовать свое действие на уровне «эксайтотоксичного каскада». Показано,

что увеличение обратного захвата ДА в стриатуме происходит на 7-й день после применения амантадина в дозе 40 мг/кг, что предположительно объясняется модулированием ионотропными глутаматными рецепторами активности дофаминового транспортера путём регулирования его фосфорилирования. Установлено, что пик концентрации препарата прослеживается от двух до восьми часов после однократного приёма. Фармакотерапевтическая эффективность амантадина подтверждена во многих специальных исследованиях. Разную степень улучшения самочувствия отмечают 66% пациентов, причем по данным различных авторов препараты класса амантадина чаще влияют на акинезию и ригидность, меньше – на тремор (1,2,8,9,6).

Оптимальной дозой амантадина считают 200-300 мг в сутки. В настоящее время широко применяются различные препараты из класса амантадина – Неомидантан, Мидантан, Симметрел, ПК-Мерц, каждый из которых содержит в одной таблетке 100 мг активного амантадина. Так как сравнение эффективности аналогов амантадина не проводилось, при выборе препарата для длительного лечения принято осуществлять последовательную замену препаратов-аналогов.

Амантадин может быть рекомендован как средство для начальной терапии БП у пациентов с преобладанием ригидности и гипокинезии. Стартовая доза для всех представителей класса амантадина составляет 100 мг в сутки. При необходимости доза повышается на 100 мг в неделю до суточной дозы 300 мг у пациентов молодого и среднего возраста и не более 200 мг у пожилых больных. Дальнейшее повышение дозы обычно не приводит к клиническому улучшению, но значительно повышает риск развития побочных эффектов. Поскольку амантадин имеет достаточно длительный период полувыведения, суточную дозу

принято разделять на 2 приема.

Амантадин может быть эффективен как в виде монотерапии в начальных стадиях БП, позволяя отсрочить момент назначения леводопы, так и в качестве дополнения к препаратам леводопы на поздних стадиях заболевания, способствуя удлинению действия леводопы, уменьшению леводопа-вызванных гиперкинезов, купированию акинетических кризов.

В последние годы обсуждается нейропротекторная роль амантадина, что связывают с его свойствами антагониста рецепторов возбуждающего нейротрансмиттера глутамата ограничивать кальциевый ток. При ретроспективном изучении более 800 больных БП установлено, что у получавших амантадин продолжительность жизни была на 2 года достоверно выше, чем у не получавших (4,9).

Фармакокинетика препарата Неомидантан (производства Olain Farm, Латвия) предусматривает хорошее (55-90%) его всасывание из желудочно-кишечного тракта, максимальную концентрацию в плазме крови через 4 часа. До 60-70% принятой пероральной одноразовой дозы Неомидантана связывается с белками плазмы, период полувыведения активного вещества составляет 11-15 часов для пациентов с нормальной функцией почек. Установлено, что Неомидантан проникает через ГЭБ, а его концентрация в ликворе достигает половины концентрации в крови.

Исследование динамики высвобождения активного вещества (биодоступность "in vitro") из капсулы Неомидантана, содержащей 100 мг амантадина гидрохлорида показало, что уже в первые 5 минут после приема высвобождается из препарата 60% активной субстанции, в то время как для таблеток уровень высвобождения амантадина гидрохлорида за этот период не

превышает 4%. Показано, что 100 % уровень высвобождения амантадина гидрохлорида наблюдается для капсул (Неомидантан) – в течение 15 минут, а для таблеток – в течение свыше 45 минут, в связи с чем есть основания полагать, что Неомидантан (100 мг в капсуле) более эффективен в сравнении с таблетками указанной дозировки.

В отделении клинической физиологии патологии экстрапирамидной нервной системы и Центре паркинсонизма Института геронтологии АМН Украины проведено изучение эффективности Неомидантана у 158 больных БП среднего и пожилого возраста при курсовом назначении препарата в течение 25 дней с последующим продолжением приема в амбулаторных условиях. Препарат применялся в качестве монотерапии при начальных стадиях заболевания, а также в сочетании с другими противопаркинсоническими средствами при более выраженных стадиях БП. Назначение Неомидантана в дозе 100 мг дважды в сутки вызывало положительное влияние на отдельные симптомы БП более чем у 60% больных. В качестве монотерапии препарат вызывал улучшение состояния больных уже через 3-8 дней, иногда сразу после приема первых доз препарата, реже на 10-15 день лечения. Неомидантан оказывал влияние на акинезию и ригидность, в меньшей степени на дрожание. У большинства больных, получавших препарат, отмечалось улучшение общего самочувствия, двигательной активности, настроения. Часто восстанавливались тонкие движения, например, способность застегивать пуговицы, шнуровать обувь. У нескольких больных, страдавших мышечными и суставными болями, которые нередко сопутствуют паркинсонизму, в ходе лечения боли прекратились. Вместе с тем не достигнуто значительного уменьшения таких часто встречающихся вегетативных нарушений, как повы-

шенная саливация и сальность кожи лица.

Наиболее эффективной оказалась комбинация Неомидантана с леводопасодержащими препаратами и холиноблокаторами. Эффективность Неомидантана не зависела от тяжести БП, однако степень воздействия на акинетико-ригидный синдром является наиболее выраженной при начальных и выраженных стадиях болезни.

Значительное улучшение в результате лечения отмечено у 32%, умеренное улучшение – у 68% больных. Почти закономерно к 4-5 неделе лечения эффект несколько редуцировался, вновь нарастали скованность и дрожание, однако в дальнейшем, особенно после 2-3 месяцев лечения, прием Неомидантана приводил к стойкому улучшению.

Следует подчеркнуть необходимость соблюдения режима дозирования Неомидантана. В наших наблюдениях Неомидантан назначался первоначально по 100 мг после завтрака и ужина, редко – 3 раза (суточная доза 300 мг). С увеличением дозы препарата эффективность лечения не нарастала, а вероятность усиления побочных явлений значительно увеличилась. При отсутствии положительных результатов лечения в течение первых 15 дней дальнейшее назначение препарата нецелесообразно.

Наряду с базисной терапией специальными противопаркинсоническими препаратами существенное влияние на клиническую симптоматику, течение заболевания, степень социальной активности больных могут оказывать препараты с ноотропным действием. О чрезвычайной важности препаратов с ноотропным действием свидетельствуют данные о широком спектре их применения: по статистике ВОЗ, треть взрослого населения Европы и Японии принимает ноотропы, и их, с полным основанием, относят к группе жизненно важ-

ных препаратов. Среди них следует особо выделить группу пирролидоновых производных, которые как и классический эталонный представитель ноотропов – пирацетам, близки по химическому строению к эндогенным медиаторам. Механизм нейрхимических эффектов пирролидоновых ноотропов – рацетамов, семейство которых включает более 10 оригинальных препаратов (пирацетам, оксирацетам, анирацетам, прамирацетам и т.д.), определяется стимуляцией метаболических, биоэнергетических и пластических процессов в головном мозге, в том числе усилением синтеза белка и фосфолипидов (10,11,12). Вместе с тем пирролидоновые ноотропы влияют на основные синаптические системы – холинергическую, гамкергическую и глутаматергическую. В этой связи новый оригинальный препарат Энтроп (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон) заслуживает особого внимания. Так, в эксперименте показано, что препарат оказался активным, в первую очередь, в отношении N-холинергических и глутаматных NMDA-рецепторов. Под влиянием N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидона увеличивается на 65% концентрация NMDA-рецепторов в гиппокампе, на 56% никотиновых рецепторов в коре мозга и на 29 % Дз-дофаминовых рецепторов в стриатуме, что свидетельствует о патогенетически значимом действии препарата на основные топические зоны мозга, ответственные за мнестические функции (11,12).

Показано, что препарат Энтроп улучшает процессы обучения, восстанавливает и регулирует интегративные функции мозга за счет позитивного влияния на церебральный метаболизм и гемодинамику, стимулируя окислительно-восстановительные процессы, повышая утилизацию глюкозы, оказывая анксиолитическую активность и антидепрессивное действие.

При всех известных клинических показаниях применение Энтропа (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон) при БП вполне соответствует понятию «патогенетическая терапия» т. к. его нейрометаболическое воздействие направлено не на устранение тех или иных симптомов, а, прежде всего, на коррекцию основных звеньев обменных процессов в мозге, непосредственно вовлеченных в развитие многогранной клинической симптоматики при БП.

Минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия у Энтропа представляет возможность его широкого применения в рамках комплексной терапии.

Применение Энтропа у больных БП показало, что после курсового приема наблюдалась положительная динамика клинической симптоматики, определяемая по шкале UPDRS. Это касается в первую очередь I части UPDRS, отражающую мнестические функции и депрессию и соответствовало $2,15 \pm 0,33$ баллам до лечения и $1,7 \pm 0,27$ баллам после лечения ($p < 0,04$). Обращает внимание тенденция к улучшению общей моторной активности под влиянием курсового лечения Энтропом по показателю суммарного моторного балла (с $54,8 \pm 2,30$ до $52,85 \pm 2,29$ баллов $p < 0,01$), а также по данным сенсомоторной реакции. Отмечено улучшение качества выполнения психологических заданий в батарее тестов на лобную дисфункцию (БТЛД), что выражалось в облегчении выполнения пробы на концептуализацию, улучшение беглости речи, динамического праксиса, простой и усложненной реакции выбора. Степень выраженности когнитивных нарушений, измеряемых шкалой БТЛД, у обследованных больных трактовалось как легкая ($16,1 \pm 0,24$ балла), а после курса лечения Энтропом все показатели лобной дисфункции приблизились к норме ($17,52 \pm 0,31$ балла), $p < 0,01$.

Курсовое лечение Энтропом оказывало позитивное влияние на эмоциональный статус больных БП. В частности, наблюдалось значительное уменьшение выраженности депрессии и тревожности по данным шкалы Спилбергера. С достоверностью ($p < 0,01$) изменилась после лечения Энтропом СТ с $44,2 \pm 1,71$ баллов до $41,3 \pm 1,65$ баллов. ЛТ, которая считается более валидной частью шкалы, уменьшилась с $50,5 \pm 1,47$ до $47,2 \pm 1,36$ баллов.

На фоне приема Энтропа произошла положительная динамика когнитивных нарушений, определяемых по шкале MMSE, что совпадает с позитивными изменениями мнестических функций по данным III части шкалы UPDRS.

При исследовании нейрофизиологических показателей когнитивных функций, к которым относится потенциал P300 и условная негативная волна (УНВ) было отмечено большая продолжительность латентного периода P300 в сравнении с контрольной группой. Курсовое лечение Энтропом привело к уменьшению латентности P300 в 56% больных БП и увеличению площади УНВ у 63% случаев.

Следует также отметить, что после курсового лечения Энтропом отмечалось статистически достоверное улучшение координационных мышечных взаимоотношений по данным интерференционной ЭМГ. Это проявлялось в уменьшении значений коэффициентов рефлекторного вовлечения (КРВ) в мышцах конечностей противоположных гемисиндрому паркинсонизма, что свидетельствовало также об уменьшении реципрокных взаимоотношений и включения механизма дальних синергий при выполнении функциональных сенсibilизированных проб с тоническим напряжением и улучшении общей моторики у больных БП, определяемой по шкале UPDRS-III.

Полученные клинико-нейрофизиологические данные, отражающие эффективность курсового лечения Энтропом в значительной степени определяют показатели качества жизни БП, которые играют ключевую роль в осуществлении программы комплексной реабилитации и лечения в каждом индивидуальном случае. Именно с этой точки зрения качество жизни определяется субъективной удовлетворенностью больного (самооценкой) своими психофизиологическими возможностями для жизнедеятельности в условиях хронически прогрессирующего заболевания. Для количественной оценки качества жизни пациентов с БП мы применяли специализированный опросник – PDQ-39, основными субшкалами которого являются: мобильность, эмоциональность, стигматизация, социальная поддержка, память, коммуникация, дискомфорт тела.

При анализе полученных результатов установлено, что под влиянием курсового лечения Энтропом достоверно улучшилась мобильность, дневная активность больных, эмоциональность, смягчилась стигматизация, причем изменение эмоциональности достоверно коррелировало с показателями UPDRS II ($r=0,37$), отражающими повседневную активность.

Таким образом, полученные результаты комплексных клинико-нейрофизиологических и психосоциальных исследований эффективности курсового лечения препаратом Энтроп на фоне базисной терапии больных БП дают основание полагать, что Энтроп оказывает позитивное действие на функциональную активность головного мозга, улучшает корковую нейродинамику, когнитивные функции, центральную гемодинамику и психоэмоциональный статус при этом заболевании. Полученные результаты, возможно, обусловлены улучшением потребления кислорода и глюкозы мозгом, активацией обме-

на катехоламинах, что, в свою очередь, объясняет повышение общего жизненного тонуса и качества жизни у больных БП. В настоящей работе показано, что новый ноотропный препарат Энтроп является перспективным средством, влияющим на так называемые немоторные нарушения, играющие значительную роль в клинической симптоматике заболевания и, обладая хорошей переносимостью, может применяться в комплексной патогенетической терапии БП в виде курсового лечения на всех стадиях течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Мадаева С.В. и соавторы «Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика)» М, «Медицина» 2002, 335с.
2. «Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению» Ред. Шток В.Н., Иванова-Смоленская, Левин О.С. М, «Мед пресс-информ» 2002, с.87-151.
3. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия/М. Бэр, ред. М, БИ-НОМ, Лаборатория знаний, 2011, 429 с.
4. Beal M.F. Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease// *Ann. Neurol.*, 2003, 53, (suppl.), S39-S47.
5. Shapira A.H. Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease// *Eur. J. Neurol.*, 2009, 9 (suppl. 3), 7-14.
6. Shapira A., Hartman A., Agid Y. Treatment of Parkinson's disease// *In: Parkinsonian Disorders in Clinical Practice*, 2009, 40-60.
7. Gupta A., Dawson V.L., Dawson T.M. What causes cell death in Parkinson's disease?// *Ann. Neurol.*, 2008 (suppl. 2), S3-S15.
8. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease// *Neurology*, 2009, 72, 21 (suppl. 4), S14.
9. Savitt J.M., Dawson V.L., Dawson T.M. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease molecules to medicine// *J. Clin. Investig.*, 2006, 116, 1744-1754.
10. Ахапкина В.И., Федина А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффектив-

ность фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости// Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. - №3. - с.28-32.

11. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила// Фарматека. – 2005. - №13. - с.1-14.

12. 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.

