

УДК: 616-005-616.894-053.8-005-07-085.2/.3

Умеренные когнитивные расстройства в практике терапевта. Возможности коррекции.

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова

Mild cognitive impairment in the practice of the therapist. Possibility of correction.

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutai, E.A. Kostyukova

*Кафедра терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь***Ключевые слова:** когнитивные расстройства, артериальная гипертензия, профилактика, лечение

Когнитивные функции, являющиеся высшими функциями головного мозга, не только позволяют человеку познавать окружающий мир, но и отличают человека, как биологический вид, от других представителей жизни на земле. Только человеку свойственно мечтать, анализировать, писать стихи, что и обеспечивается когнитивными свойствами человеческого мозга. Понятие когнитивных функций включает в себя мышление, поведение, внимание, память, интеллект, речь, двигательные навыки (праксис) и гнозис, или способность воспринимать информацию и объединять ощущения в целостные образы [2, 6].

Под влиянием ряда факторов когнитивные способности человека могут снижаться. Выделяют три степени когнитивной дисфункции. Для легкой степени характерны преимущественно субъективные или минимальные объективные нарушения одной или нескольких функций, не достигающие синдромного уровня. Человек замечает, что снижаются способность запоминать, концентрировать внимание, скорость мышления, появляется утомляемость при длительной, напряженной умственной работе. Но для окружающих эти изменения не заметны и на социальную или профессиональную деятельность

они не влияют.

Умеренные когнитивные расстройства не только вызывают субъективный дискомфорт, но и подтверждаются объективно, начинают выходить за рамки возрастной нормы и становятся заметными для окружающих. Наиболее часто появляется постоянная забывчивость, заметные трудности с подбором слов, нарушение ориентации в малознакомом месте. Но при этом сохраняются профессиональные навыки, социальная активность и способность самообслуживания на бытовом уровне. Наиболее частыми неврологическими жалобами у больных с умеренными когнитивными расстройствами становятся головные боли, головокружение, шум в ушах, утомляемость, неустойчивость при ходьбе, нарушение сна. При общении с пациентом обращают на себя внимание пониженное настроение, раздражительность, сварливость.

Деменция является наиболее тяжелой стадией когнитивной дисфункции и характеризуется выраженной утратой одной или нескольких функций го-

¹295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail kryuchkova62@yandex.ru

лового мозга, сопровождается профессиональной, социальной и бытовой дезадаптацией, больные теряют способность к самообслуживанию и нуждаются в постороннем уходе [4, 6].

Наиболее часто когнитивные расстройства наблюдаются у лиц пожилого возраста. В процессе старения инволютивные изменения головного мозга сопровождаются уменьшением объема мозга, его отдельных частей, содержания нейромедиаторов, снижением численности нейронов, дендритов, синапсов и рецепторов, а также уровня метаболизма и перфузии мозга. Кроме того, появлению когнитивного дефицита способствуют курение, низкая интеллектуальная и двигательная активность, наследственная предрасположенность. Ряд заболеваний, в первую очередь артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, сахарный диабет, ожирение, отрицательно влияют на возможность сохранения высших функций головного мозга [1, 9].

Популяционные исследования показали, что уровень артериального давления (АД) тесно взаимосвязан с риском развития когнитивной дисфункции и вероятностью деменции, а также, что эффективный контроль АД способен отсрочить появление деменции [5, 7]. В рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2013 г., разработанных Европейским обществом гипертензии (ESH) и Европейским обществом кардиологов (ESC), отдельная глава посвящена состоянию головного мозга при АГ. Помимо установленной взаимосвязи АГ и риска развития инсульта, у пациентов пожилого возраста, страдающих АГ, при проведении МРТ головного мозга в большом проценте случаев обнаруживаются очаги повышенной интенсивности в белом веществе и лакунарные инфаркты. Эти изменения ассоциируются с повышением риска как мозгового инсульта, так и когнитивных нарушений, и деменции. Причем, частота скрытых цереброваскулярных очагов, достигающая 44%, превышает частоту выявления субклинических поражений таких органов-мишеней, как сердце (21%) и почки (26%), в связи с чем, рекомендуется у больных АГ, особенно пожилого и старческого возраста, в ходе клинического обследования применять соответствующие тесты для оценки когнитивных функций [12, 13, 16].

Наличие жалоб на снижение памяти, ухудшение умственной работоспособности, трудности при попытке сосредоточиться, повышенную утомляемость при умственной работе, затруднение при подборе слов является основанием для проведения объективной оценки состояния когнитивных функций с помощью нейропсихологических методов исследования. С учетом большого количества и разнообразия жалоб, сопровождающих когнитивные нарушения, удобно использовать опросник самооценки памяти, который заполняется пациентом и позволяет выявить признаки нарушений. Для объективной оценки наиболее часто используются Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных

функций (Мока-тест), методика Мини-Ког, включающая тест на запоминание и воспроизведение трех слов и тест рисования часов [4, 6].

Профилактика развития когнитивных нарушений предусматривает модификацию образа жизни с устранением или минимизацией факторов риска, достаточную физическую и умственную активность в любом возрасте, коррекцию дислипидемии, в том числе с использованием липидснижающей терапии, эффективный контроль АД, глюкозы крови, массы тела [8, 10]. Европейские рекомендации 2013 г. выделяют ряд особенностей лечения АГ у больных пожилого и старческого возраста, которые являются группой риска развития деменции. Данные доказательной медицины позволяют рекомендовать больным АГ пожилого и старческого возраста снижение систолического АД (САД) до уровня 140-150 мм рт.ст. Больным моложе 80 лет, находящимся в удовлетворительном состоянии можно, при хорошей переносимости лечения, стараться достигнуть целевой уровень САД менее 140 мм рт.ст. Но, больным старше 80 лет, даже находящимся в удовлетворительном состоянии, рекомендуется снижать САД только до 140-150 мм рт.ст. Таким пациентам при проведении антигипертензивной терапии необходимо тщательно контролировать не только симптоматику ишемических проявлений, наличие эпизодов ортостатической гипотонии, но и динамику когнитивных функций, которые могут ухудшаться при снижении АД. Если же пациент старше 80 лет изначально находится в ослабленном физическом или психическом состоянии, то вопрос о необходимости и возможности применения антигипертензивной терапии должен решаться лечащим врачом индивидуально [13].

Что касается выбора препаратов для контроля АД у больных пожилого и старческого возраста, то первой информацией об улучшении прогноза при проведении антигипертензивной терапии стали результаты исследования HYVET. В нем больные старше 80 лет, пребывавшие в удовлетворительном состоянии, получали активную терапию индапамидом, в ряде случаев в комбинации с периндоприлом. По сравнению с группой плацебо, было получено значительное снижение числа сердечно-сосудистых событий и общей смертности при целевых значениях САД менее 150 мм рт.ст. [11]. В других рандомизированных клинических исследованиях, показавших улучшение прогноза при снижении АД больным пожилого и старческого возраста, были использованы разные классы основных антигипертензивных препаратов [13].

Наиболее весомые доказательства возможности предотвращения деменции при проведении лечения АГ были получены в результате исследования Syst-Eur. В нем для лечения пожилых пациентов с АГ использовали дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов нитрендипин, а у части больных его комбинацию с эналаприлом. Была доказана возможность значительного снижения риска

фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта. Продление исследования Syst-Eur до 8 лет наблюдений впервые показало значительное снижение риска (на 50%) появления деменции, определяемой по опросному листу MiniMental State [15].

Полученные данные доказательной медицины и позволили сформулировать европейским экспертам рекомендации по выбору препаратов: у больных АГ пожилого и старческого возраста могут использоваться любые антигипертензивные препараты. При изолированной систолической АГ предпочтительны диуретики и антагонисты кальция [13, 14, 15].

У больных умеренными когнитивными расстройствами, кроме базисной терапии артериальной гипертензии, дислипидемии, может быть использован ряд лекарственных препаратов, способных усиливать когнитивные функции. С этой целью используются средства нейротрофического и нейрометаболического действия, такие как актовегин, пирацетам, кортексин, церебролизин, Ginkgo biloba. Дополнительный клинический эффект может быть получен при назначении вазоактивных препаратов (нисерголин, винпоцетин), средств, действующих на нейромедиаторные системы (холиномиметики, блокаторы NMDA-глутаматных рецепторов) [8, 10].

В 2000 г. А. Карлсону была присуждена Нобелевская премия за открытие роли дофамина и норадреналина в развитии когнитивных и двигательных расстройств. Он доказал, что дофамин не только является предшественником норадреналина, но и выполняет в мозге роль нейромедиатора, а его дефицит лежит в основе патогенеза обусловленных возрастом когнитивных нарушений и двигательных расстройств при болезни Паркинсона. Это открытие послужило основой для разработки принципиально нового, патогенетического направления фармакологической коррекции когнитивных расстройств. Был создан лекарственный препарат пирибидил (Проноран), усиливающий дофаминергическую и норадренергическую передачу. Эффективность пирибидила оценивалась в 14 клинических исследованиях с общим количеством пациентов более 7000, результаты которых показали возмож-

ность улучшения памяти и внимания и уменьшения неврологических жалоб, сопровождающих когнитивные расстройства [3].

Литература

1. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии // *Нервные болезни*. – 2013. – № 3. – С. 16-21.
2. Захаров В.В., Локишина А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009. – 8 с.
3. Захаров В.В., Локишина А.Б. Применение препарата Проноран (пирибидил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией // *Неврол. журн.* – 2004. – № 2. – С. 30-35.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. // *Методическое пособие для врачей*. М., 2005. – 71 с.
5. Кобалава Ж.А. Новые аспекты европейских рекомендаций по артериальной гипертензии 2013 г. // *Кардиология*. – 2013. – № 1. – С. 9-25.
6. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике // М., 2009. – 250 с.
7. Остроумова О.А. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии и возможности их коррекции // *Врач*. – 2011. – № 14. – С. 33-38.
8. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии // *Нервные болезни*. – 2015. – № 1. – С. 116-121.
9. Сервилла А.А., Принс М., Лавстун С. II др. Долгосрочные предикторы результатов оценки когнитивных функций в когорте пожилых лиц, страдающих артериальной гипертензией // *Обзоры клинической кардиологии*. – 2005. – № 2. – С. 2-12.
10. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. – М., 2000. – 32 с.
11. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887-1898.
12. Buysck JF., Dufouil C., Mazger B., Maillard P., Ducimetiere P., Alperovich A., et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke*. 2009; 40: 2327-2331.
13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertens.* 2013; 31 (7): 1281-1357.
14. SHEP Co-operative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991; 265: 3255-3264.
15. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Celis H., Arabadzisz G.G., Birkenhager W.H., et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997; 350: 757-764.
16. Vermeer S.E., Longstre W.T. Jr., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology*. 2007; 6:611-619

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ДЕПРЕССИЯ: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА

М.Г. Узбекиов

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России*

Депрессия – одна из наиболее распространенных болезней человека и одна из основных причин потери трудоспособности в мире. Депрессия является самой главной клинической, эмоциональной и социо-экономической нагрузкой на общество. В настоящее время около 300 миллионов человек по всему миру страдают от депрессии, а от 5 до 17% людей в популяции перенесли депрессивный эпизод хотя бы один раз в жизни. В 1999 году Всемирный Банк на основании инициированного им исследования прогнозировал, что к 2020 году заболеваемость депрессией возрастет во всех регионах мира и что депрессии должны выйти на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний среди основных причин нетрудоспособности. Однако по прогнозу Всемирной Организации Здравоохранения от 2012 года к 2030 году депрессия будет ведущей причиной инвалидизации в мире [25, 72]. Но уже к концу 2000-х годов депрессии стали основной причиной нетрудоспособности в Европе [58].

Депрессия – также фактор риска многих серьезных соматических заболеваний. Она усугубляет их течение и создает риск развития осложнений и преждевременной смерти. Депрессии превратились в большую медико-социальную проблему, которая в ближайшие годы будет только обостряться. Поэтому всестороннее исследование депрессии и патогенетических механизмов этого заболевания становится одной из главных задач медицинской науки. Прогнозирование и оценка эффективности лечения депрессии по важности выдвигаются на первый план [1].

Депрессия связана с воспалительными процессами и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, сниженными процессами нейрогенеза, дисфункцией митохондрий и дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГТА) оси.

В последние годы окислительный стресс рассматривается как один из важных компонентов патогенетических механизмов психических расстройств и, в частности, депрессии [21, 54].

Окислительный стресс

Нарушение баланса между антиоксидантной защитой и продукцией свободных кислородных радикалов (СКР) определяется как окислительный стресс [16], который сопровождает многие заболевания – психические, неврологические и множество соматических заболеваний и вызывает нарушение баланса между прооксидантами и антиоксидантами со сдвигом в сторону прооксидантов. Окислительное повреждение клеток и органов может быть вызвано также свободными радикалами нерадикальных молекул, такими как перекись водорода, и их производными, называемыми реактивными кислородными и реактивными азотными соединениями. Активные азотные радикалы (АНР) представляют группу молекул, образующихся при взаимодействии окиси азота и супероксидного радикала. Окись азота (NO), нитраты (NO₃⁻) и нитриты (NO₂⁻) являются факторами, играющими роль в сигнальных процессах в клетке, в вазодилатации и иммунных ответах. Надо отметить, что мягкий окислительный стресс и свободные радикалы играют важную роль в регуляции многих процессов в организме, например, во время фагоцитоза, в процессе апоптоза, при активации некоторых транскрипционных факторов и в различных сигнальных путях [5, 34].

Стресс является ответом на потенциально повреждающие стимулы. Острый стресс средней тяжести может быть полезен для повышения активности процессов, связанных с памятью, также как для стимуляции пролиферации клеток гиппокампа и нейрогенеза. Однако хронический стресс вызывает пагубные повреждения в головном мозге [71]. Важную роль в патогенетических механизмах депрессии играет длительный стресс, что ведет к подавлению процессов пролиферации клеток и снижению нейрогенеза [29].

Стрессорные факторы внешней среды вызывают повреждения посредством нарушения иммунных и гормональных ответов, что ведет к нарушениям

нейрогенеза и нейротрансмиссии. В конце концов, это ведет к нейродегенеративным нарушениям [28].

Исследования подтверждают, что хронический стресс способствует развитию окислительного стресса в тех областях мозга, которые вовлечены в патогенез депрессии [55]. Биологические системы в процессе метаболизма генерируют продукты, избыточное образование которых может оказывать вредоносное воздействие на весь организм человека. При физиологических условиях содержание радикалов и антиоксидантов должно быть уравновешено. Окислительный стресс нарушает окислительно-восстановительные реакции и контролирующие их механизмы, что ведет повреждению биологических молекул [50, 70].

Различным метаболическим процессам, таким как апоптоз или фосфорилирование белков с использованием аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), для своего функционирования требуются определенные, на невысоком уровне, концентрации свободных радикалов в клетке. СКР и АНР оказывают регулирующее действие на различные биологические процессы, такие как энергетический обмен, циркуляция крови, эмбриональное развитие, репродукция и апоптоз [70].

Избыточный уровень СКР нарушает цитоархитектонику нейронов и повреждает функции различных биологических молекул, включая липиды, нуклеиновые кислоты и белки. Как результат, некоторые из них подвергаются модификации и теряют противовоспалительные свойства, при этом из них образуются соединения, приобретающие провоспалительные свойства.

Взаимосвязь между депрессией и окислительным стрессом может быть объяснена, исходя из теории аллостаза и аллостатической нагрузки. Длительная экспозиция к стрессу ведет к физическому утомлению ("wear and tear" – жизненным передрыгам) [44]. Более того, окислительный стресс может приводить к нарушениям воспалительных путей. У людей, подвергнутых окислительному стрессу и связанным с ним повреждениям, могут возникнуть соматические заболевания в связи с высоким уровнем потребления мозгом кислорода [44].

Перекисное окисление липидов вносит особо важный вклад в патогенетические механизмы психических заболеваний и, в частности, депрессивных расстройств. Полиненасыщенные жирные кислоты, которые более чувствительны к окислению, чем насыщенные жирные кислоты [13], ингибируют синтез простагландина E2 и модулируют иммунные функции путем регулирования продукции различных цитокинов, включая интерлейкины (IL) IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли-α и интерферон-α [2, 74]. Низкие уровни полиненасыщенных жирных кислот, из-за окисления последних, могут вносить вклад в патофизиологические механизмы депрессии.

Напротив, полиненасыщенные жирные кислоты оказывают защитное действие у пациентов с повышенным риском развития интерферон-α-индуцированной депрессии, а также против цитокин-индуцированного депрессивно-подобного поведения в экспериментальных моделях. Более того, исследования выявили, что некоторые молекулы, образованные в результате перекисного окисления липидов, узнаются собственной иммунной системой и поэтому активируют иммунный ответ [69].

Маркеры окислительного стресса

В ответ на перекисное окисление липидов происходят два процесса: структурные повреждения мембран и генерация специфических эпитопов, возникших после их окисления. Эти эпитопы являются цитотоксическими вторичными продуктами перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот, как, например, 4-окси-2-ноненал (4-HNE) и малоновый диальдегид, которые являются провоспалительными соединениями. Образующиеся эпитопы чрезвычайно токсичны и оказывают разрушающее действие на биологические мембраны [11].

Эти молекулы служат непрямыми маркерами окислительного стресса у больных депрессией. Особенно это относится к повышенному уровню малонового диальдегида, который вызывает повреждение белков и генерацию конечных продуктов липооксидации, имеющих провоспалительные свойства. Эти соединения обнаруживают в периферической крови [23], в сыворотке и плазме больных депрессией [40].

Также повышенные концентрации других маркеров перекисного окисления липидов, которые служат в качестве DAMPs молекул (damage-associated molecular patterns), как, например, соединения, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, и 8-изо-простагландин-F2a, выявляются в крови больных, а их уровни коррелируют с тяжестью депрессии [73].

Ядерная и митохондриальная ДНК могут быть повреждены при взаимодействии с СКР путем модификации оснований, повреждения и разрывов спиралей, потери пуриновых оснований, повреждения углеводных компонентов ДНК, перекрестного взаимодействия ДНК-белок, а также повреждения системы восстановления ДНК [32]. Все эти изменения ведут к нарушению генетической регуляции и могут индуцировать программированную клеточную смерть. Нейроны могут отвечать на повреждение ДНК торможением экспрессии пораженного геномного участка, который играет жизненно важную роль для выживания клеток. Трансформация одного из оснований ДНК ведет к образованию 8-оксидезокси-гуанозина, который используется в качестве маркера повреждения ДНК в клинических условиях, и его содержание повышено у больных депрессией [20].

Избыточное укорочение теломеров наблюдается при различных психических расстройствах –

депрессиях и шизофрении в сочетании со снижением активности теломеразы [67][□]. На большой когорте больных с аффективными расстройствами было выявлено усиленное укорочение теломеров. Эти данные поддерживает гипотезу об ускорении клеточного старения при депрессии [56, 67]. В этом исследовании была отмечена корреляция между уровнем окислительного стресса и степенью укорочения теломеров. Это указывает на достоверный вклад окислительного стресса в повреждение теломеров ДНК, что является важным детерминантом в процессе старения клеток у больных депрессией [30]. Длина теломеров негативно коррелирует с длиной теломеров у нелеченых больных депрессией и концентрацией интерлейкина-6 (IL-6). Точный механизм укорочения теломеров и их роль в преждевременном старении при депрессии пока не известен [67].

Белки могут подвергаться прямому или косвенному воздействию окислительного стресса, включая перекисное окисление, повреждение аминокислотной цепочки, их деградацию или фрагментацию, нарушения третичной структуры белков. Подтверждением этого тезиса служат наши данные о нарушении конформации (третичной структуры) белка крови альбумина у больных депрессией. Нами исследовались конформационные нарушения молекулы альбумина у больных тревожной и меланхолической депрессиями с использованием разрешенной во времени субнаносекундной флуоресцентной спектроскопии. До начала исследования было установлено нарушение конформационного состояния этого белка по связыванию специфического флуоресцентного зонда у больных обоими типами депрессий. Если у больных тревожной депрессией связывание зонда было снижено, то у больных меланхолической депрессией оно было повышено. Антидепрессивная терапия способствовала восстановлению конформации молекулы альбумина сыворотки крови у больных тревожной (сертралин) и меланхолической (венлафаксин) депрессией [8, 63, 64].

В результате белки теряют свою функциональную или ферментативную активность, что влечет за собой нарушение их физиологических функций [32]. Интересным примером могут служить молекулы адгезии нервных клеток (NCAM), мембраносвязанные гликопротеины, которые экспрессируются на поверхности нейронов и глиальных клеток. Эти гликопротеины опосредуют взаимодействие между различными типами нейронов и играют важную роль в нейрогенезе фетального и взрослого мозга, регулируют пролиферацию, дифференциацию и выживание клеток. Важно, что многие белки служат в качестве вторичных мессенджеров. Функциональная модификация, которой подвергаются эти белки-мессенджеры, может нарушать физиологические функции нейронов [13].

Продуктом окисления полиненасыщенных жирных кислот является малоновый диальдегид

(МДА), который способствует ослаблению антиоксидантной защиты. У пациентов с депрессией отмечают повышение концентрации МДА в сыворотке крови [22].

У больных депрессией по сравнению со здоровыми контролями в сыворотке крови повышена концентрация обоих маркеров окислительного стресса – F2-изопростана и 8-окси-20-дезоксигуанозина (8-OHdG). 8-OHdG является производным дезоксигуанозина, и его концентрация в клетках указывает на наличие окислительного стресса. Изопростаны образуются *in vivo* в процессе перекисного окисления арахидоновой кислоты. Было установлено, что эти соединения являются индикаторами перекисного окисления липидов [20].

Ферроптоз как процесс клеточной деструкции

Биологические мембраны, подвергшиеся атаке избыточным количеством свободных радикалов, дают начало перекисному окислению липидов. Это ведет к повреждению клеток и, в частности, к ферроптозу.

Ферроптоз – это процесс железо-зависимой программированной клеточной деструкции. Накопление железа нарушает глутатион-зависимую антиоксидантную защиту, что ведет к интенсификации перекисного окисления липидов и, как следствие, гибели клеток. По современным представлениям активация процесса ферроптоза вызывает различные повреждения мозга [68].

Ферроптоз способствует внутримозговому кровоизлиянию, что ведет к гибели клеток [36]. При повреждении нейронов, вызванном ферроптозом, перекисное окисление липидов происходит внутри клеточных тел. Образующиеся агрессивные метаболиты разрушают клетки нейроглии. Это указывает на то, что внутри мозга протекает процесс воспаления. Было установлено, что сниженная активность глутатионпероксидазы 4 (Gpx4) интенсифицирует активность процесса ферроптоза [26].

Витамин Е способствует повышению активности фермента Gpx4, что предотвращает развитие воспаления в мозге и ингибирует процесс ферроптоза. В экспериментах установлено, что у мышей со сниженной активностью фермента Gpx4 нарушаются когнитивные процессы и отмечаются нейродегенеративные изменения в гиппокампе [26]. Специфический транскрипционный фактор ATF-4 (activating transcription factor) указывает на клетки, чувствительные к смерти. Наличие этого транскрипционного фактора повышает уровень противодействия нейронов ферроптозу, однако его избыток активирует процессы нейродегенерации [59].

Почти все стрессорные агенты обладают способностью активировать как симпатическую нервную систему, так и ГГА-ось. Активация ГГА-оси способствует секреции АКТГ, который стимулирует надпочечники, секретирующие катехоламины и кортико-

стероиды, включая кортизол. Все это способствует развитию воспаления и окислительного стресса [29].

Окислительный стресс и цитокины

Исследования, проведенные ранее в области психонейроиммунологии, показали наличие двусторонней связи между иммунной системой и мозгом [18]. Иммунная система состоит из двух подсистем, а именно врожденная иммунная система (наследственная) и адаптивная иммунная система (приобретенная). Обе подсистемы включают в себя клеточные и гуморальные компоненты, и эти компоненты секретируют различные цитокины. Интерлейкины IL-1 и IL-6, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерферон- α (IFN- α) являются цитокинами, продуцируемыми врожденной иммунной системой, тогда как IL-2, IFN- α , IL-4 и IL-10 – цитокины, экспрессируемые адаптивной иммунной системой [18].

Цитокины также классифицируются как провоспалительные цитокины и противовоспалительные цитокины. Цитокины IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α и IFN- α являются провоспалительными, а IL-4, IL-10 и IL-13 – противовоспалительными цитокинами [2]. Провоспалительные цитокины индуцируют секрецию соединений острой фазы (СОФ), таких как С-реактивный белок (CRP), гаптоглобин, компонент комплемента 3, фибриноген и церулоплазмин [33].

СОФ являются белками сыворотки крови, чья концентрация или повышается примерно на 25% (положительная СОФ) или снижается (негативная СОФ) в ответ на воспаление. Примерами положительной СОФ являются скорость оседания эритроцитов (СОЭ), CRP, прокальцитонин, амилоид-А сыворотки, ферритин и другие. Среди этих параметров С-реактивный белок, прокальцитонин и СОЭ являются наиболее часто используемыми параметрами для оценки воспаления у больных.

Провоспалительные цитокины могут секретироваться в ответ на контакт с патогеном, повреждение тканей или психосоциальный стресс и опосредуют взаимосвязь между иммунной системой и мозгом. Повышение уровня провоспалительных цитокинов обычно является аккомодационным, временным и регулируется противовоспалительными процессами. С другой стороны, если пациент получает длительную терапию цитокинами или подвержен хроническому заболеванию или стрессу (хронический или несбалансированный воспалительный ответ), воспаление и цитокины могут вести к психическим расстройствам, таким как поведенческие нарушения, депрессия и тревога [2, 53].

Большое число исследований указывают, что воспаление и провоспалительные цитокины могут играть роль в патогенетических механизмах депрессивного расстройства [53]. Цитокины индуцируют депрессивную симптоматику через нейроэндокринные процессы, ГГА-ось, нарушение метаболизма нейромедиаторов, синаптическую пластич-

ность и нейрональные сети, которые регулируют гиппокампальный нейрогенез, настроение, моторную активность, симптомы тревоги [18]. Путем десенситизации глюкокортикоидных рецепторов цитокины блокируют механизм отрицательной обратной связи, воздействующий на ГГА-ось, которая в свою очередь ведет к выраженной стимуляции активности ГГА-оси. Ответом на острый стресс является активация ГГА-оси, но если стресс становится хроническим, то развиваются длительные осложнения. Цитокины также нарушают обмен моноаминов, и особенно серотонина. За последние годы данные, что при депрессии повышаются уровни провоспалительных цитокинов и компонентов острой фазы, получили достаточно четкие доказательства. Антидепрессанты, уменьшая выраженность симптомов депрессии, также способствуют нормализации активности провоспалительных цитокинов. Также указывается, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина способны регулировать эффекты и уровень цитокинов [33].

Окислительный стресс и нейровоспаление

Установлено, что нейровоспаление и окислительный стресс играют важную роль при нейродегенеративных заболеваниях и старении [74]. Накапливается все больше доказательств об их вовлеченности в патогенез депрессивного расстройства. Депрессия является мультифакторным расстройством, которое имеет нейропрогрессивную природу с ускоренным старением клеток и высоким риском коморбидных соматических заболеваний [37].

В крови больных депрессией обнаруживается высокий уровень маркеров окислительного стресса с признаками нейровоспаления. В префронтальной коре постмортального мозга больных депрессией были выявлены признаки воспаления, апоптоза и окислительного стресса. В крови больных депрессией найдены маркеры окислительного повреждения липидов, белков и ДНК, а также низкий уровень антиоксидантов, таких как коэнзим Q-10, глутатион, аскорбиновая кислота, витамин Е и полиненасыщенных жирных кислот. Все это свидетельствует о низкой функции антиоксидантной системы и повышенном уровне окислительного стресса, что коррелирует с тяжестью депрессии [38]. Напротив, антидепрессанты снижают выраженность окислительного стресса в моделях на животных и у больных депрессией [35].

В головном мозге широко представлены регуляторные пути, объединяющие нейровоспаление и продукцию СКР. Генерация СКР находится под регулирующим влиянием провоспалительных сигналов, таких как белок Negative Response ROS (Negative Response Reactive Oxygen Species), который активно экспрессируется в иммунных органах и также обнаруживается в мозге. Этот белок ответственен за деградацию NOX2, одной из мембрано-связанных

субъединиц НАДФН-оксидазного комплекса, в котором продуцируется большое число свободных радикалов в ответ на стимулы воспаления [39].

Исследования указывают, что развитие депрессивного расстройства взаимосвязано с окислительным стрессом и воспалительными процессами. В стрессорной ситуации происходит увеличение секреции СКР. В результате окислительного стресса снижается уровень АТФ, что ведет к торможению гликолиза. Первая стадия гликолиза при переводе глюкозы во фруктозо-1,6- дифосфат происходит при участии АТФ. На этой стадии две молекулы АТФ используются на каждую молекулу углевода. При окислительном стрессе также снижается концентрация мощного антиоксиданта – глутатиона [27]. В этой ситуации в связи с инактивацией кальциевого насоса нарастает концентрация кальция в цитоплазме. При этом деполяризация мембран влечет за собой повышение проницаемости мембран и усиление окислительного повреждения ДНК.

Повышение уровня СКР ведет к секреции медиаторов воспаления, особенно простагландинов и лейкотриенов, которые в свою очередь могут способствовать нейродегенеративным изменениям в мозге. Хронический стресс нарушает баланс прооксиданты/антиоксиданты в сторону окислительных реакций. Повышенная концентрация СКР способствует образованию необычных свободно-радикальных продуктов, которые вступают в реакции с клеточными метаболитами [6]. Это может привести к гибели клетки в результате апоптоза или некроза [27].

Увеличение активности моноаминоксидазы (МАО) при психической патологии активирует свободно-радикальные реакции и процессы перекисного окисления липидов. Кроме того, высокая активность МАО способствует повышению в крови и тканях уровня токсических соединений (альдегид и аммиак), образующихся в реакции дезаминирования. Это указывает, что нарушение активности МАО вносит значительный вклад в выраженность эндогенной интоксикации и окислительного стресса [6].

Понимание патогенетических механизмов депрессии становится важным фактором, который может играть ключевую роль в разработке новых терапевтических подходов. Исследование больных депрессией подтверждает роль свободных радикалов в патофизиологических механизмах этого заболевания, которые несомненно связаны с гиперфункцией ГТА-оси. Вызванное стрессом повышение уровня кортизола в крови ускоряет обмен глюкозы и генерацию СКР.

В группу свободных радикалов, которые оказывают токсические эффекты, входят, в частности, синглетный кислородный радикал и азотистые свободные радикалы: окись азота, диоксид азота, пероксинитрит, хлорная кислота и субтиоцианат [9]. Депрессия также сопровождается сниженным уровнем антиоксидантов, таких как цинк, коэнзим

Q-10, витамин Е и глутатион. Все это способствует нарушению защитных механизмов против свободных радикалов, что приводит к развитию окислительного (ОС) и нитрозативного (НС) стрессов [41].

Было показано, что активация ОС и НС вела к развитию нейровоспаления и нейротоксичности. Повышение уровня и активности СКР стимулировало активность прооксидантных ферментов, включая ксантиноксидазу и моноаминоксидазу

В ряде исследований больных с депрессией было показано повышение в плазме уровня окиси азота, что могло вызвать нитрозативный стресс и, как следствие, повреждение тканей [41].

Транскрипционные факторы

Каскад антиоксидантных и воспалительных явлений обслуживается несколькими транскрипционными факторами, два из которых широко представлены в центральной нервной системе, а именно: нуклеарно-подобный фактор-2 (Nrf-2) и нуклеарный фактор- κ B (NF- κ B) [13].

Фактор Nrf-2 является основным клеточным защитным элементом, который активирует различные типы клеток в ответ на окислительный стресс. Это ведет к увеличению индукции определенных антиоксидантов и ферментов, которые направлены против апоптоза [46]. В отсутствие стресса Nrf-2 находится в «спящем» состоянии в цитоплазме в связанном с Kelch like-ECH-associated protein 1 (Keap1) состоянии, который способствует его деградации путем убиквитинации (ubiquitination). (Убиквитин – это небольшой консервативный белок – эукариот, участвующий в регуляции процессов внутриклеточной деградации других белков, а также в модификации их функций). При окислительном стрессе Nrf-2 передислоцируется к ядру, где он формирует гетеродимер с маленьким транскрипционным фактором – Maf-белком (Maf – musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene), затем связывается с ДНК промотерным элементом антиоксидантного ответа (ARE – antioxidant responsive element) и инициирует транскрипцию генов, которые кодируют белки, имеющие цитопротективные свойства [49].

Фактор Nrf-2 держит под контролем как регуляцию повреждения ДНК, так и её удаление, а также модуляцию протеасом, которые ответственны за деградацию поврежденных белков. Он также контролирует уровень ключевых регуляторных молекул, включая защитные белки, такие как мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и противовоспалительный интерлейкин-10 (IL-10) [12]. В связи с широким спектром таких протективных эффектов Nrf-2 рассматривается как противовес повреждениям, вызванным СКР при нейродегенеративных заболеваниях и депрессии [42].

Гетеродимерный белок NF- κ B вовлечен в контроль большого числа физиологических клеточных процессов, таких как иммунный ответ, клеточный

рост и апоптоз [57]. При нормальных условиях в клеточной цитоплазме этот белок неактивен и находится в связанном состоянии с ингибиторным белком I κ B. Под стимулирующим действием СКР I κ B фосфорилируется под действием IKK-киназы. При этом NF- κ B высвобождается из цитоплазмы и переносится в ядро [45]. Кроме активации NF- κ B посредством классического IKK-зависимого пути, имеются и другие пути, зависящие от типа клеток [24]. СКР могут активировать стресс-активируемые киназы, такие как экстрацеллюлярная сигнал-регулируемая киназа (ERK), Jun N-концевая киназа (JNK) и p38 митоген-активируемая протеинкиназа, которые стимулируют NF- κ B и который, в свою очередь, индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов [52]. Далее СКР в зависимости от ситуации могут модулировать активность NF- κ B как позитивно, так и негативно [57]. Благодаря этим механизмам оксиданты повышают транслокацию NF- κ B к ядру и, как следствие, его активацию, но непосредственное окисление NF- κ B снижает его активность связывания с ДНК с последующим снижением транскрипции генов. Фактор NF- κ B оказывает влияние на гены, индуцирующие экспрессию антиоксидантов, и активирует продукцию СКР. Например, для активации JNK при помощи фактора некроза опухоли- α требуется генерация СКР, и этому процессу может препятствовать NF- κ B путем индукции генов, которые кодируют антиоксидантные ферменты, такие как Mn-зависимая супероксиддисмутаза и тяжелая цепь ферритина [48].

Установлено, что нуклеарный фактор NF- κ B связан с развитием депрессии. Провоспалительные цитокины (интерлейкин-6 и интерлейкин-8) активируются под действием NF- κ B. Активность этого транскрипционного фактора нарушается под действием кислородных радикалов и глутамата. У больных депрессией под действием повышенного уровня NF- κ B усиливается выраженность окислительного стресса, и активируются воспалительные реакции, которые ведут к нейропрогрессии [74].

Баланс между нейропрогрессией и нейропротекцией устанавливается факторами роста и нейротропными факторами. Их экспрессия также подвержена действию окислительного стресса [37]. Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) наиболее широко представлен в мозговой ткани. Снижение его концентрации в сыворотке крови является типичным признаком у больных с депрессией и биполярным расстройством. Сниженная концентрация BDNF способствует усилению выраженности окислительного стресса, который в свою очередь нарушает его экспрессию и секрецию. Эти изменения снижают активность процессов нейрогенеза клеток мозга [37].

Применение антидепрессантов повышает концентрацию BDNF и стимулирует нейрогенез и регенерацию клеток [35]. С другой стороны, в ряде

исследований не было установлено изменений в концентрации BDNF в плазме крови между больными депрессией, получавшими и не получавшими антидепрессанты, и лицами из группы здорового контроля. Вероятность развития депрессии повышается на фоне сниженного уровня инсулиноподобного ростового фактора (IGF-I) в головном мозге. Однако, точный механизм влияния IGF-I на развитие депрессии неизвестен [13].

Ферменты, вовлеченные в процессы окислительного стресса

При депрессии наблюдается изменение активности ферментов, вовлеченных в формирование окислительного стресса. У больных депрессией по сравнению с лицами из группы здорового контроля установлено повышение активности ряда ферментов, при функционировании которых образуются свободные радикалы [40].

Ксантиноксидаза является ферментом, катализирующим окисление ксантина. Продуктами этой реакции являются супероксидный анион-радикал и перекись водорода. В сыворотке крови у больных депрессией был отмечен повышенный уровень активности ксантиноксидазы. В таламусе мозга больных депрессией при постмортальном исследовании был также обнаружен повышенный уровень активности этого фермента [43].

Моноаминоксидазы (MAO) являются митохондриальными ферментами, которые катализируют окислительное дезаминирование ароматических моноаминов. Субстратами MAO являются биогенные моноамины: индолалкиламины (серотонин и триптамин), катехоламины (дофамин и норадреналин), следовые амины (бетафенилэтиламин, тирамин и октопамин), а также моноамины, поступающие с пищей, и ряд других соединений [7, 62]. Повышение активности MAO сопровождается увеличением продукции перекиси водорода. Известно, что перекись водорода, образующаяся в реакциях дезаминирования, катализируемых MAO, является основным источником свободных радикалов в головном мозге [14]. Формально перекись водорода не относится к кислород-содержащим свободным радикалам, тем не менее, она остается наиболее интенсивно изучаемым производным кислорода. Так как головной мозг богат металлами с переменной валентностью (железо, медь), то эти металлы могут выступать в качестве катализаторов и способствовать образованию из перекиси водорода чрезвычайно реакционно-активного и агрессивного гидроксильного радикала (т.н. реакция Фентона) [3]. Следовательно, увеличение активности MAO при психической патологии активирует свободно-радикальные реакции и процессы перекисного окисления липидов и, как следствие, повышает выраженность окислительного стресса. Кроме того, высокая активность MAO способствует повышению в крови и тканях уровня токсических

соединений (альдегид и аммиак), образующихся в реакции дезаминирования.

Функционирование NADPH-оксидазы приводит к образованию супероксида нейтрофилами в процессе фагоцитоза. В нейронах NADPH-оксидаза положительно коррелирует с процессами воспаления. Процессы воспаления индуцируют активацию микроглиальной NADPH-оксидазы и синтазы окиси азота, которые действуют синергично, при этом образуется пероксинитрит, под действием которого происходит гибель нейронов. Пероксинитрит является мощным оксидантом, и по своему биологическому действию он аналогичен гидроксильному радикалу. Экспрессия обоих ферментов регулируется транскрипционным фактором NFκB [21].

Хроническое воспаление у больных депрессией может снижать активность NRROS белка, увеличивая уровень СКР и, таким образом, далее стимулируя воспалительные каскады.

Так как многочисленные эпитопы, подвергнутые окислению, имеют выраженные провоспалительные свойства, они рассматриваются в качестве новых молекул, подвергнутых повреждению (damage-associated molecular patterns – DAMPs). Эти молекулы могут инициировать на длительное время неинфекционный иммунный ответ, так как они связываются с клеточными растворимыми рецепторами, инициирующими воспаление [19]. Так как образование этих эпитопов вносит вклад в процесс воспаления и патологические воспалительные пути, которые лежат в основе депрессивных расстройств, как, например, триптофановые метаболиты, образующиеся в кинурениновом пути обмена триптофана [47]. Аминокислота триптофан, предшественник в синтезе серотонина, метаболизируется в кинуренин под действием фермента идоламин-2, 3-диоксигеназы посредством индукции провоспалительных цитокинов, таких как интерферон-с, фактор некроза опухоли-α, интерлейкины IL-2 и IL-1b, которые в конечном итоге находятся под влиянием СКР [65].

Одним из главных продуктов прямого окисления триптофана является кинуренин [61]. На путях обмена кинуренина образуются такие соединения, как 3-оксикинуруенин и хинолиновая кислота, повышенный уровень которых с одновременным повышением активности идоламин-2, 3-диоксигеназы, является характерным для депрессии. Сниженные уровни триптофановых метаболитов и триптофана характерны для меланхолической депрессии. Метаболиты триптофана – кинуренин, кинуреновая кислота и ксантуреновая кислота, в зависимости от ситуации обладают как нейропротективными, так и депрессогенными, анксиогенными и нейротоксическими свойствами [65].

В результате окислительный стресс вносит вклад в повышение уровня нейротоксических соединений через окисление триптофана. Приведенные выше механизмы лежат в основе повышения уровня

маркеров окислительного стресса и нейровоспаления у больных депрессией [65].

Процессы клеточной смерти

Фундаментальным процессом при всех нейродегенеративных заболеваниях, включая депрессию, является смерть нейронов. До последнего времени наиболее изученными процессами клеточной смерти рассматривались апоптоз и некроз. Однако были выявлены и другие патологические формы воздействия на нейроны, а именно: окислительный стресс и воспаление.

Окситоз (oxytosis) является другой формой клеточной смерти, которая описана сравнительно недавно. Это индуцированная окислительным стрессом смерть клетки с морфологической картиной некроза, но в то же время это регулируемый процесс. Он имеет свои собственные сигнальные пути, которые не зависят от классических путей апоптоза [60]. Эти пути еще не до конца понятны, но на них потенциально могут оказывать влияние терапевтические подходы.

СКР также могут вызвать пироптоз (pyroptosis) – другую форму клеточной смерти, в основе которой лежат воспалительные механизмы. В этом случае СКР активируют инфламасомы (inflammasomes), которые активируют каспазу-1 и продукцию IL-1 и IL-18, образуют мембранные поры и высвобождают эти соединения из клетки с последующей её смертью [31].

Однако до настоящего времени еще нет устоявшихся взглядов, какой тип клеточной смерти преобладает в той или иной ситуации [66].

Во многих исследованиях получены доказательства о снижении числа нейронов в центральной нервной системе у больных депрессией. Показано повышение уровня маркеров стресса, таких как МДА, TNF-α, IL-1 и IL-6. Как установлено в преclinical исследованиях, повышение уровня IL-1 ассоциирует с развитием депрессии. Высказываются гипотезы, что изменения в головном мозге, особенно в гиппокампе [51], индуцированные окислительным стрессом, могут быть ключевыми в развитии депрессии [13, 28, 29].

Принципы антиоксидантной защиты при окислительном стрессе

Защита антиоксидантами биологических систем в организме происходит по трем направлениям:

- ингибирование генерации новых свободных радикалов при действии супероксиддисмутазы, каталазы, селена, меди и цинка;
- улавливание свободных радикалов для предотвращения развития цепных реакций – каротеноиды, витамины Е и С;
- устранение любых повреждений, вызванных свободными радикалами – липазы и протеазы [4, 29].

Для нейтрализации эффектов окислительного стресса и нейтрализации свободных кислородных

радикалов в клинических ситуациях обычно используют натуральные или синтетические антиоксиданты [15]. Считается, что антиоксиданты оказывают оздоровительный эффект, поэтому их применение активно поощряется [10]. Антиоксиданты могут иметь положительный эффект в ситуациях их субклинического дефицита. Однако к настоящему времени найдется только незначительное число работ, в которых представлены клинические доказательства положительных результатов по длительному применению большинства антиоксидантов [17]. Настораживают результаты последних исследований о возможном риске для здоровья избыточного применения липофильных антиоксидантов. Надо иметь в виду, что биологический эффект СКР зависит не только от их количества, но и от их химической природы, субклеточной, клеточной или тканевой локализации, а также от скорости их образования и деградации.

При этом нельзя забывать, что СКР имеют важные физиологические функции (см. предыдущие разделы обзора). Неадекватное удаление СКР может иметь парадоксально негативный эффект и утяжелять течение основного заболевания [54].

В связи со сказанным проблемы использования антиоксидантов в клинической практике должны быть предметом специального рассмотрения.

*Работа выполнена в рамках научной темы
Госзадания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского»
Минздрава России «Разработка стационарных
и динамических прогностических маркеров
расстройств аффективного спектра и
шизоаффективного расстройства на основе
клинико-патогенетических, нейробиологических и
психопатологических исследований» 2021–2023 гг.
Регистрационный номер: 121041300179-3.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. Т. 112, Вып. 2. Депрессия. С. 3–11.
2. Максимова Н.М., Булгакова Т.С., Узбеков М.Г. Роль цитокинов в патогенезе и терапии психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29. № 3. С. 71–77.
3. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение I // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. № 4. С. 97–103.
4. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение III // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26. № 2. С. 91–96.
5. Узбеков М.Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение V // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 3. С. 106–110.
6. Узбеков М.Г. Эндогенная интоксикация и ее роль в патогенетических механизмах психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29. № 3. С. 14–20.
7. М.Г. Узбеков М.Г. Моноаминоксидаза как потенциальный биологический маркер эффективности терапии психических расстройств. Обзор // Биохимия. 2021. Т. 86. № 6. С. 933–944.
8. Узбеков М.Г., Сырейщикова Т.И., Максимова Н.М., Смолина Н.В., Добрецов Г.Е., Бриллиантова В.В., Шихов С.Н. Конформационные изменения молекулы альбумина сыворотки крови у больных тревожной депрессией // Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30. № 3. С. 13–16.
9. Aschbacher K., O'Donovan A., Wolkowitz O.M. et al. Good stress, bad stress and oxidative stress: Insights from anticipatory cortisol reactivity // Psychoneuroendocrinology. 2013. Vol. 38. P. 1698–1708.
10. Ashor A.W., Mathers L.J., Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // Atherosclerosis. 2014. Vol. 235. P. 9–20.
11. Ayala A., Munoz M.F., Argeuilles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal // Oxid Med Cell Longev. 2014. doi: 10.1155/2014/360438.
12. Baird L., Dinkova-Kostova A. The cytoprotective role of the Keap1–Nrf2 pathway // Arch Toxicol. 2011. Vol. 85. P. 241–272.
13. Bakunina N., Pariante C.M., Zunszain P.A. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression // Immunology. 2015. Vol. 144. P. 365–373.
14. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures // Physiol Rev. 1998. Vol. 78. P. 547–581.
15. Benfeito S., Oliveira C., Soares P. et al. Antioxidant therapy: still in search of the 'magic bullet' // Mitochondrion. 2013. Vol. 13. P. 427–435.
16. Betteridge D.J. What is oxidative stress? // Metabolism. 2000. Vol. 49. P. 3–8.
17. Braakhuis A.J., Hopkins W.G. Impact of dietary antioxidants on sport performance: a review // Sports Med. 2015. Vol. 45. P. 939–955.
18. Capuron L., Miller A.H. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications // Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 130. N 2. P. 226–238.
19. Catena-Dell'Osso M., Bellantuono C., Consoli G.S. et al. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development? // Current Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 18. N 2. P. 245–255.
20. Forlenza M.J., Miller G.E. Increased serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in clinical depression // Psychosom Med. 2006. Vol. 68. P. 1–7.
21. Galecki P. Oxidative stress in depression. In: Halliwell B, ed. Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants. Berlin, Germany: Springer. 2014. P. 2369–2395.
22. Galecki P., Szemraj J., Bienkiewicz M. et al. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment // Pharmacol. Rep. 2009. Vol. 61. P. 436–447.
23. Galecki P., Szemraj J., Bienkiewicz M. et al. Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients // Hum. Psychopharmacol. 2009. Vol. 24. P. 277–286.
24. Gloire G., Legrand-Poels S., Piette J. NF- κ B activation by reactive oxygen species: fifteen years later // Biochem. Pharmacol. 2006. Vol. 72. P. 1493–1505.
25. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression, 2nd edn. Oxford University Press, N.Y., 2007.
26. Hambright W.S., Fonseca R.S., Chen L. et al. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration // Redox Biol. 2017. Vol. 12. P. 8–17.
27. Herbert M., Izdebska M., Piatkowska-Chmiel I. et al. Tocopherol ameliorates redox equilibrium and reduces inflammatory response caused by chronic variable stress // Biomed. Res. Int. 2018. Vol. 2018. P. 1–12.
28. Jesulola E., Micalos P., Baguley I. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model – Are we there yet? // Behav. Brain Res. 2017. Vol. 341. P. 25.
29. Juszczak G., Mikulska J., Kasperek K. et al. Chronic Stress and Oxidative Stress as Common Factors of the Pathogenesis of Depression and Alzheimer's Disease: The Role of Antioxidants in Prevention and Treatment // Antioxidants. 2021. Vol. 10. P. 1439–1470.
30. Kawanishi S., Oikawa S. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress // Ann N Y Acad Sci. 2004. Vol. 1019. P. 278–284.
31. Kepp O., Galluzzi L., Zitvogel L., Kroemer G. Pyroptosis – a cell death modality of its kind? // Eur J Immunol. 2010. Vol. 40. P. 627–30.
32. Kohen R., Nyska A. Invited review: oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification // Toxicol Pathol. 2002. Vol. 30. P. 620–650.
33. Korkut S., Kulaksizoglu S. The Relationship of Antidepressant Therapy with Neuroinflammatory Changes and Inflammatory Response in Major Depressive Disorder // Neurochem. J. 2021. Vol. 15. N 4. P. 477–448.
34. Kuang F., Liu J., Tang D., Kang R. Oxidative damage and antioxidant defense in ferroptosis // Front. Cell Dev. Biol. 2020. Vol. 8. P. 586–578.
35. Lee S.-Y., Lee S.-J., Han C. et al. Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: targets for novel antidepressants // Prog

- Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 46. P. 224–235.
36. Li Q., Han X., Lan X. et al. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain // JCI Insight. 2017. Vol. 2. P. e90777.
 37. Li J., O W., Li W. et al. Oxidative stress and neurodegenerative disorders // Int. J. Mol. Sci. 2013. Vol. 14. P. 24438–24475.
 38. Lopresti A.L., Maker G.L., Hood S.D. et al. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2014. Vol. 48. P. 102–111.
 39. Maes M., Yirmiya R., Norberg J. et al. The inflammatory and neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression // Metab. Brain Dis. 2009. Vol. 24. P.27–53.
 40. Maes M., Mihaylova I., Kubera M. et al. Lower whole blood glutathione peroxidase (GPX) activity in depression, but not in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: another pathway that may be associated with coronary artery disease and neuroprogression in depression // Neuroendocrinol. Letters. 2011. Vol. 32. N 2. P. 133–140.
 41. Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 35. P. 676–692.
 42. Martin-de-Saavedra M.D., Budni J., Cunha M.P. et al. Nrf2 participates in depressive disorders through an anti-inflammatory mechanism // Psychoneuroendocrinology. 2013. Vol. 38. P. 2010–2022.
 43. Michel T.M., Camara S., Tatschner T. et al. Increased xanthine oxidase in the thalamus and putamen in depression // World J. Biol. Psychiatry // 2010. Vol. 11. N 2. P. 314–320.
 44. Milne G.L., Musiek E.S., Morrow J.D. F2-isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo: An overview // Biomarkers. 2005. Vol. 1. P. 10–23.
 45. Mohora M., Greabu M., Totan A., Mitrea N. Redox-sensitive signaling factors and antioxidants // Farmacia. 2009. Vol. 57. P. 399–411.
 46. Nguyen T., Nioi P., Pickett C.B. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress // J. Biol. Chem. 2009. Vol. 284. P. 13291–13295.
 47. Ogawa S., Fujii T., Koga N. et al. Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis // J. Clin. Psychiatry. 2014. Vol. 75. P. e906–e915.
 48. Perkins N.D. Integrating cell-signalling pathways with NF- κ B and IKK function // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2007. Vol. 8. P. 49–62.
 49. Petri S., Korner S., Kiaei M. Nrf2/ARE signaling pathway: key mediator in oxidative stress and potential therapeutic target in ALS // Neurol Res Int. 2012. Vol. 2012. doi:10.1155/2012/878030.
 50. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M. et al. Oxidative stress: Harms and benefits for human health // Oxid. Med. Cell Longev. 2017. Vol. 2017. P. e8416763.
 51. Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells // Biol. Psychiatry. 2000. Vol. 48. P. 766–777.
 52. Rawdin B.J., Mellon S.H., Dhabhar F.S. et al. Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression // Brain Behav. Immun. 2013. Vol. 31. P. 143–52.
 53. Schiepers O.J., Wichers M.C., Maes M. Cytokines and major depression // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 29. P. 201–217.
 54. Schmidt H., Stocker R., Vollbracht C. et al. Antioxidants in translational medicine // Antioxidants Redox Signaling. 2015. Vol. 23. N 14. P. 1130–1143.
 55. Sies H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress // Ann. Rev. Biochem. 2017. Vol. 86. P. 715–748.
 56. Simon N.M., Smoller J.W., McNamara K.L. et al. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging // Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 60. P. 432–435.
 57. Siomek A. NF- κ B signaling pathway and free radical impact // Acta Biochem. Pol. 2012. Vol. 59. P. 323–331.
 58. Spinney L. European brain policy forum: depression and the European society // Eur. Psychiatry. 2009. Vol. 24. P. 550–551.
 59. Su L.J., Zhang J.H., Gomez H. et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis // Oxidative Med. Cell. Longev. 2019. Vol. 2019. P. e5080843.
 60. Tan S. Oxytosis: a novel form of programmed cell death // Curr. Top. Med. Chem. 2001. Vol. 1. P. 497–506.
 61. Uzbekov M. The hyperkinetic syndrome as a manifestation of a developmental disturbance of brain monoaminergic systems / R.D.Oades (Ed.) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Hyperkinetic Syndrome (HKS): Current Ideas and Ways Forward. NY.: Nova Science Publishers, 2006. P. 133–154.
 62. Uzbekov M. Monoamine Oxidase as a Potential Biomarker of the Efficacy of Treatment of Mental Disorders // Biochemistry 2021. Vol. 86. N 6. P. 773–783.
 63. Uzbekov M.G., Syreishchikova T. I., Smolina N.V. et al. Serum albumin conformation in patients with melancholic depression under antidepressant therapy // Biomed. J. Sci. Techn. Res. 2018. Vol. 7. P. 1–2.
 64. Uzbekov M., Syreishchikova T., Smolina N. et al. Antidepressant Therapy has Restored Albumin Conformation in Anxious Depression // Biomed. J. Sci. Techn. Res. 2019. Vol. 21. N 4. P. 16103–16105.
 65. Vavakova M., Durackova Z., Trebaticka J. Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder // Oxidative Med. Cell. Longevity. 2015. doi.org/10.1155/2015/898393
 66. Vanden Berghe T., Linkermann A., Jouan-Lanhouet S. et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2014. Vol. 15. P. 135–147.
 67. Verhoeven J.E., Revesz D., Epel E.S. et al. Major depressive disorder and accelerated cellular aging: results from a large psychiatric cohort study // Mol. Psychiatry. 2014. Vol. 19. P. 895–901.
 68. Weiland A., Wang Y., Wu W. et al. Ferroptosis and its role in diverse brain diseases // Mol. Neurobiol. 2019. Vol. 56. P. 4880–4893.
 69. Weismann D., Binder C.J. The innate immune response to products of phospholipid peroxidation // Biochim. Biophys. Acta. 2012. Vol. 1818. P. 2465–2475.
 70. Wojsiat J., Zoltowska K.M., Laskowska-Kaszub K., Wojda U. Oxidant/antioxidant imbalance in Alzheimer's disease: The rapetic and diagnostic prospects // Oxid. Med. Cell. Longev. 2018. doi: 10.1155/2018/6435861
 71. Wong E.Y.H., Herbert J. The corticoid environment: A determining factor for neural progenitors' survival in the adult hippocampus // Eur. J. Neurosci. 2004. Vol. 20. P. 2491–2498.
 72. World Health Assembly. Global Burden of Mental Disorders and the Need for a Comprehensive, Coordinated Response from Health and Social Sectors at the Country Level, Report by the Secretariat World Health Organization. Switzerland, Geneva, 2012.
 73. Yager S., Forlenza M.J., Miller G.E. Depression and oxidative damage to lipids // Psychoneuroendocrinology. 2010. Vol. 35. P. 1356–1362.
 74. Zunsain P.A., Hepgul N., Pariante C.M. Inflammation and depression // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2013. Vol. 14. P. 135–151.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ДЕПРЕССИЯ: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА

М.Г. Узбекиев

Окислительный стресс является одним из важных компонентов патогенетических механизмов психических расстройств и, в частности, депрессии. В обзоре рассматриваются такие вопросы, как маркеры окислительного стресса, роль цитокинов и процессов нейровоспаления в комплексе с окислительным стрессом, участие ферроптоза в процессе клеточной деструкции, роль окислительного стресса в нейрональной клеточной смерти. Обсуждается участие

транскрипционных факторов в каскаде антиоксидантных и воспалительных явлений. Описываются ферменты, вовлеченные в процессы окислительного стресса. Рассмотрены принципы антиоксидантной защиты при окислительном стрессе.

Ключевые слова: окислительный стресс, цитокины, транскрипционные факторы, нейровоспаление, ферроптоз, антиоксидантная защита.

OXIDATIVE STRESS AND DEPRESSION: THE PROBLEMS OF THE PATHOGENESIS

M.G. Uzbekov

The oxidative stress is one of the important components of the pathogenetic mechanisms of mental disorders and, in particular, depression. Some aspects of the oxidative stress are considered in the review such as the markers of the oxidative stress, the role of the cytokines and the processes of neuroinflammation, the role of the ferroptosis in the neuronal cell destruction, the role of the oxidative stress in the processes of the neuronal

cell death. The involvement of the transcriptional factors in the cascade of antioxidant and inflammatory events are discussed. The enzymes that are involved in the processes of the oxidative stress are described. Some aspects of the antioxidant defence at the oxidative stress are considered.

Key words: oxidative stress, cytokines, transcriptional factors, neuroinflammation, ferroptosis, antioxidant defence.

Узбеков Марат Галиевич – профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории патологии мозга Московского НИИ психиатрии – филиала «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; email: uzbekovmg@gmail.com

ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

**В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков, О. В. Островский,
Т. А. Попова, И. С. Мокроусов, Е. В. Шубникова**

Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ, НИИ фармакологии ВолГМУ

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ ГАМК-ЕРГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

УДК 616-018:577.158.1:547.466.3

Новые структурные аналоги ГАМК-соединения РГПУ-147, РГПУ-195 и препарат сравнения фенибут ограничивают повреждающее действие стресса на митохондрии кардиомиоцитов, препятствуют снижению скорости поглощения кислорода митохондриями, угнетению процессов окислительного фосфорилирования в условиях длительного стрессорного воздействия, о чем свидетельствует увеличение дыхательного контроля и показателя эффективности фосфорилирования в опытных группах стрессированных животных по сравнению контрольной.

Ключевые слова: стресс, аналоги ГАМК, дыхание и окислительное фосфорилирование.

**V. N. Perfilova, I. N. Tjurenkov, O. V. Ostrovskiy,
T. A. Popova, I. S. Mokrousov, E. V. Shubnikova**

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION CORRECTION WITH GABAAGENTS

New structural GABA analogues — RGPU-147, RGPU -195 compounds and phenibut, drug of comparison — limit the damaging stress effect on cardiac hystiocyte (Anitschkov myocyte) mitochondrion, impede the decrease of oxygen absorption rate by mitochondrion and inhibit the processes of oxidative phosphorylation under long stress conditions. On this evidence, respiratory control and phosphorylation efficiency index increase in pilot groups of stress animals in comparison with the control ones.

Key words: stress, GABA analogues, respiration and oxidative phosphorylation.

В условиях длительного стрессорного воздействия повышение содержания катехоламинов способствует генерации свободных кислородных радикалов [3, 4, 10], которые повреждающе действуют на мембраны митохондрий, что приводит к снижению электрохимического потенциала, нарушению дыхания и окислительного фосфорилирования [1, 11]. Установлено, что уже через два часа после окончания эмоционально-болевого стресса разобщаются процессы окисления и фосфорилирования, через 24 часа на 35 % снижается дыхательный контроль, в 1,4 раза уменьшается соотношение АДФ/О и на 40 % угнетается скорость фосфорилирования в митохондриях сердечной мышцы [2]. При гипокинезии снижение процессов фосфорилирования

АДФ в митохондриях сердца происходит на 15-е и 45-е сутки на 80,4 и 68,8 % соответственно.

Известно, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и ее аналоги обладают симпатонгибирующим и антистрессорным действием, стимулируют процессы дыхания и окислительного фосфорилирования, оказывают влияние на транспорт и утилизацию глюкозы [4, 5, 6, 8, 9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния производных ГАМК — соединения РГПУ-147 и РГПУ-195 на процессы энергопродукции в митохондриях сердца, печени и мозга в условиях длительного стрессорного воздействия.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах-самцах массой 300—390 г. Животные были разделены на 5 групп по 6 в каждой: 1-я группа — интактные животные, не подвергавшиеся стрессорному воздействию (позитивный контроль); 2-я группа — негативный контроль, животные, получавшие за 60 мин до стрессирования физраствор внутривенно в течение двух недель один раз в день; 3, 4, 5-я группы опытные, за 60 мин до стрессирования животным вводились соединения РГПУ-147 (50 мг/кг), соединение РГПУ-195 (25 мг/кг) и препарат сравнения фенибут (50 мг/кг) в аналогичном контрольной группе режиме [12].

После двухнедельного стрессирования животных эвтаназировали на холоде (камера холодильная среднетемпературная «КХС-2», Россия), извлекали сердце. Митохондрии из сердечной мышцы, мозга и печени крыс выделяли методом дифференциального центрифугирования (центрифуга «К-23», Германия). Окислительную и фосфорилирующую функции митохондрий изучали полярографическим методом (полярограф «РА-2», Чехословакия). Регистрировали V3 — скорость поглощения кислорода при добавлении АДФ (ICN Biomedical Inc. США), V4 — скорость поглощения кислорода после истощения АДФ, ДКЧ (V3/V4) — дыхательный контроль по Чансу, АДФ/О — показатель эффективности фосфорилирования [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов было выявлено, что моделируемое нами хроническое стрессорное воздействие приводит к угнетению функционирования митохондрий клеток мозга, гепатоцитов и кардиомиоцитов. У стрессированных животных контрольной группы наблюдалось снижение показателя дыхательного контроля (интенсивности дыхания митохондрий в зависимости от концентрации АДФ) в 1,8 ($p < 0,05$); 1,2; 1,5 ($p < 0,05$) раза соответственно (рис. А, В) по сравнению с интактными животными. Коэффициент окислительного фосфорилирования также был ниже в 2,5 ($p < 0,05$); 2,2; 2,4 раза соответственно у стрессированных животных.

Соединение РГПУ-147 ограничивает повреждающее действие стресса на митохондрии сердца, мозга и печени, о чем свидетельствует увеличение показателя дыхательного контроля в 1,3 ($p < 0,05$); 1,2 ($p < 0,05$) и 1,8 ($p < 0,05$) раза соответственно в группе стрессированных животных, получавших исследуемое соединение, по сравнению с контрольной группой животных, подвергшихся длительному стрессорному воздействию. Коэффициент сопряжения дыхания и окислительного фосфорилирования (Р/О) в опытной группе животных также возрастал в 1,5 ($p < 0,05$) раза в митохондриях мозга, в 2,5 — в

митохондриях сердца, в 2,7 раза — в митохондриях печени по сравнению с показателями контрольной группы стрессированных животных.

Новый структурный аналог ГАМК — соединение РГПУ-195, вводимое внутривенно в дозе 25 мг/кг за 60 мин до стрессирования, способствовал увеличению дыхания в митохондриях сердца в 1,6 раза ($p < 0,05$); в митохондриях мозга — в 2 раза ($p < 0,05$); в митохондриях печени — в 1,2 раза. Коэффициент окислительного фосфорилирования в данной группе животных возрастал в 1,3 ($p < 0,05$) в митохондриях мозга по сравнению с контрольной группой стрессированных животных. Увеличение данного показателя отмечается также в митохондриях сердца и печени, однако данные статистически недостоверны.

В группе стрессированных животных, получавших препарат сравнения фенибут, ДК в митохондриях мозга был в 1,6 раза выше, чем в контрольной группе. В митохондриях сердца и печени данный показатель превосходил таковой контрольной группы животных в 1,7 и 1,4 раза соответственно. Коэффициент окислительного фосфорилирования в опытной группе возрастал в 1,1; 2,4; 5,4 ($p < 0,05$) раза соответственно в митохондриях сердца, мозга и печени стрессированных животных.

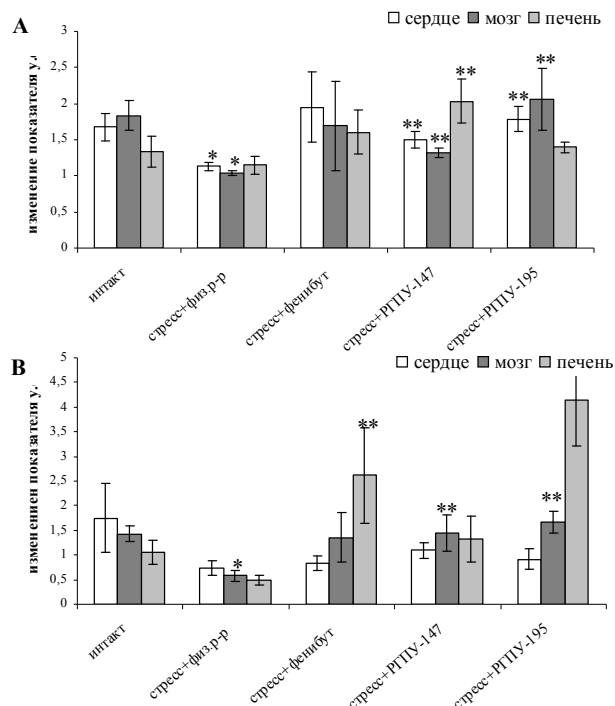


Рис. Изменение интенсивности дыхания митохондрий сердца, мозга и печени в зависимости от концентрации АДФ (дыхательный контроль) (А) и показателя эффективности фосфорилирования (коэффициент Р/О) (В) митохондрий сердца, мозга и печени стрессированных животных:

* данные статистически достоверны по отношению к контрольной группе интактных животных при $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента; ** данные статистически достоверны по отношению к контрольной группе стрессированных животных при $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента

Очевидно, данные эффекты соединений связаны с их симпатингибирующим и антистрессорным действием. Ограничивая увеличение высвобождения катехоламинов из окончаний симпатических нервов и надпочечников, производные ГАМК предупреждают их разрушающее действие на мембраны кардиомиоцитов и митохондрий, что способствует нормализации функционирования системы энергопродукции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследуемые соединения РГПУ-147, РГПУ-195 и препарат сравнения фенибут препятствуют снижению скорости поглощения кислорода митохондриями, угнетению процессов окислительного фосфорилирования в условиях длительного стрессорного воздействия, о чем свидетельствует увеличение дыхательного контроля и показателя эффективности фосфорилирования в опытных группах стрессированных животных по сравнению с контрольной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капелько В. И. // Рос. физиологич. журн. им. Сеченова. — 2004. — Т. 90, № 6. — С. 681—692.
2. Магъшев В. В., Екимов Е. Н. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1985. — № 8. — С. 206—208.
3. Меерсон Ф. З., Лившиц Р. И., Павлова В. И. // Вопросы медицинской химии. — 1981. — Т. 27, № 1 (вып.1.). — С. 35—39.
4. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.
5. Новиков В. Е., Шаров А. Н. // Фармакол. и токсикол. — 1991. — № 6. — С. 44—46.
6. Перфилова В. Н., Островский О. В., Веровский В. Е. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2007. — Т. 143, № 3. — С. 312—315.
7. Сакс В. А., Черноусова Г. Б., Воронков Ю. И. Метаболизм миокарда. — М., 1975.
8. Тюренков И. Н., Перфилова В. Н. // Человек и лекарство: Тез. докл. X Рос. нац. конгр. — М., 2003. — С. 646.
9. Тюренков И. Н., Перфилова В. Н. Кардиоваскулярные и кардиопротекторные свойства ГАМК и ее аналогов: монография. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2008. — 204 с.: ил
10. Шустанова Т. А., Бондаренко Т. И., Милютин Н. П. // Рос. физиологич. журн. им. Сеченова. — 2004. — Т. 90, № 1. — С. 73—82
11. Leducq N., Bono F., Sulpice T. // Pharmacol. Exp. Ther. — 2003. — Vol. 306, № 3. — P. 828—837.
12. Petty F., Kramer G., Wilson L. A. // Pharmacol. Biochem. and Behav. — 1992. — Vol. 43. — P. 361—367.

© С.Н. Стрельник, Д.В. Романов, 2008
УДК 616.89-008.454:615.86

Для корреспонденции

Романов Дмитрий Валентинович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии Самарского государственного медицинского университета
Адрес: 443016, г. Самара, ул. Нагорная, д. 78
Телефон: (846) 951-80-08

С.Н. Стрельник, Д.В. Романов

Хронобиологический подход к терапии депрессивных расстройств

Самарский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии

Обсуждаются различные аспекты хронобиологического подхода к пониманию патогенеза эндогенных депрессий. Значение мелатониновой нейромедиации рассматривается в рамках основных рабочих гипотез хронобиологической модели депрессии. Показаны механизмы антидепрессивного эффекта мелатонина, трудности терапевтического использования мелатонина; также рассматриваются новые пути нормализующего влияния на систему мелатониновой регуляции при депрессии.

Chronobiological approach to depressive disorders therapy

S.N. Strelnik, D.V. Romanov

Various aspects of chronobiological approach to understanding of endogene depressions pathogenesis are discussed. Melatonin neuromediation value is considered within the basic working hypothesis of chronobiological depression model. It indicates the mechanisms of melatonin antidepressive effect, difficulties of therapeutic melatonin utilization, along with new ways of normalizing influence on the melatonin regulation system for treatment of depression.

Начиная с 80-х годов XX века широкое распространение получил хронобиологический подход в изучении патогенеза психических расстройств, прежде всего аффективной психической патологии [3, 12, 17, 22]. Временная организация психопатологии с тех пор понимается уже не только в плане колебаний во времени клинических проявлений (депрессивной симптоматики, рецидивов заболевания и др.), но как важный, а в некоторых случаях – как ведущий механизм этиопатогенеза аффективных расстройств. Хронобиологическая гипотеза генеза депрессии органично дополнила существовавшие ранее концепции, прежде всего моноаминовую, согласно которой в основе возникновения депрессивных расстройств лежит нарушение функции серотонина, норадреналина и, возможно, дофамина [1, 23]. Изначально разработка хронобиологического подхода в изучении патогенеза и поиск новых методов хронотерапии депрессий были связаны с ролью регуляции околосуточного (циркадианного) ритма. Изучение влияния фотопериодических факторов (смена длины светового дня и ночи) на возникновение депрессии привело к появлению таких методов терапии депрессии, как фототерапия, депривация и удлинение ночного сна, терапия «темнотой» [16]. В ходе исследований биохимических основ циркадианной регуляции были открыты новые перспективные направления, связанные с системой мелатониновой регуляции. При изучении сезонных аффективных расстройств была показана роль мелатонина, на основе чего возникла мелатониновая теория депрессий, основоположником

которой стал А. Lewy (1979) [28]. Открытие новых свойств гормона эпифиза, существенное расширение диапазона его биологических функций на современном этапе позволили не только сформулировать новые концепции патогенеза, но обосновать и создать принципиально новые методы психофармакотерапии депрессивных расстройств. Новейший подход к терапии депрессии открывает первый антидепрессант со свойствами агониста мелатонина – Вальдоксан (агомелатин) [1, 10].

Иерархическая организация биоритмов и мелатониновая регуляция

Хронобиологию иногда определяют как раздел науки, изучающий циркадианные ритмы организма. Однако изучение временных закономерностей протекания физиологических и патологических процессов уже давно не ограничено только околосуточными ритмами. Центральным моментом в понимании хронобиологической организации является определение ее как иерархически организованной многочастотной пространственно-временной системы биоритмов [2, 7, 18, 19]. Возникло представление о хрономе как системе взаимосвязанных и иерархически организованных биологических ритмов, имеющих в свою очередь возрастную динамику, что сопровождается в отдельные моменты времени определенным хронориском (периодами наибольшей подверженности заболеванию) в отношении развития специфической патологии [24]. В психиатрии данный подход получает все большее отражение в исследованиях, включая изучение депрессивных расстройств [12, 21].

Исследования в области мелатониновой регуляции биоритмов привели в настоящий момент к построению концепции, способной отчасти объяснить взаимосвязь биоритмов разного периода. Главные ее положения сводятся к следующему. Мелатонин – основной гормон эпифиза, производное серотонина, в свою очередь образующийся из поступающей с пищей аминокислоты триптофана. Активность ферментов, участвующих в превращении серотонина в мелатонин, подавляется освещением. Таким образом, максимальная концентрация мелатонина в крови обнаруживается в темное время суток, а в утренние и дневные часы она минимальна. В организме присутствует и экстрапинеальный мелатонин, эффекты которого реализуются в месте выработки (желудочно-кишечный тракт, печень, почки, надпочечники, плацента, тимус, клетки крови и другие органы), но вопрос о фотонезависимости данного пути синтеза мелатонина остается открытым.

Мелатонин в системе циркадианной регуляции играет роль посредника, передающего на периферию сигналы основного суточного водителя

ритма в организме, расположенного в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Молекулярной основой этого основного суточного осциллятора являются так называемые «часовые» гены нейронов этого ядра. Однако колебания концентрации мелатонина подвержены не только суточному ритму и имеют не только циркадианные, но и инфрадианные эффекты [2]. В связи с четким суточным ритмом секреции и зависимостью ее от длительности фотопериода мелатонин считается координатором сезонного ритма [6]. В зимнее время секреция мелатонина закономерно увеличивается [14]. У здоровых детей младшего школьного возраста ночная концентрация мелатонина в крови в 40–50 раз выше, чем дневная. В этом возрасте с мелатонином связывают большую длительность ночного сна и подавление синтеза половых гормонов. Количество циркулирующего гормона наиболее отчетливо снижается в период наступления половой зрелости (13–15 лет), в чем видят один из основных механизмов наступления полового созревания. Разница между дневной и ночной концентрацией сокращается до 10 раз. В 40–45 лет в плазме крови содержится около половины концентрации мелатонина в сравнении с юношеским возрастом. У лиц в возрасте с 60 лет (в среднем) некоторые физиологические показатели претерпевают положительный фазовый сдвиг (1,5–2 ч вперед), что связывают с угнетением функций эпифиза в старости и дальнейшим падением разности дневной и ночной концентраций мелатонина в крови. Качественная динамика секреции мелатонина в этом возрасте проявляется в изменении свойственной человеку всю предшествующую жизнь суточной ритмики, в самом же эпифизе отмечаются прогрессирующие морфологические изменения [4].

Неблагоприятные воздействия на описанную систему мелатониновой регуляции в течение жизни (сменная работа, мутации «часовых» генов, экспериментальные данные, полученные в условиях постоянного освещения или постоянной темноты), по всей видимости, являются одной из причин канцерогенеза, сердечно-сосудистой патологии, иммунных сдвигов, усиления свободно-радикального окисления, снижения антистрессорной защиты организма и иных «атрибутов» старения, включая старение нервной ткани [4, 11, 26, 31]. Нарушения мелатониновой регуляции таким образом являются элементом множества нарушений, объединяемых понятием «хронопатология», т.е. таких расстройств, для возникновения которых существенную либо основную роль играет нарушение временной (биоритмической) организации физиологических процессов. Одним из первых доказанных хронобиологических эффектов введения мелатонина стало наличие у него хронотропных синхронизирующих, ритм-стабили-

зирующих свойств, проявляющихся в восстановлении (ресинхронизации) нарушенной циркадианной ритмики, в частности ритма сна–бодрствования [8, 25].

Несомненно, в ряд хронопатологии должны быть помещены и депрессивные расстройства. Уже в 60-х гг. XX века Ф. Халберг [29], во многом создавший основной концептуальный аппарат современной хронобиологии, рассматривал депрессию как одну из основных моделей хронопатологии.

Депрессия и патология цирка- и инфрадианных биоритмов

К 1980-м гг. гипотеза хронобиологического генеза депрессии уже получила широкое распространение в психиатрических исследованиях. На тот момент основным содержанием ее является положение, согласно которому причиной депрессии может быть дефект циркадианных колебаний различных физиологических функций [34]. Изучение циркадианной системы в ЦНС привело, в частности, к пониманию того, что наряду с наличием главного ритмозадающего (осциллирующего) образования, в качестве которого выступает супрахиазматическое ядро гипоталамуса, существуют и другие осцилляторы, в разной степени зависимые либо автономные от основного, регулирующие циркадианные ритмы отдельных физиологических функций. Так, к относительно автономной регуляторной системе была отнесена регуляция сна, включающая несколько центров (ядра шва, дорсолатеральный гипоталамус, вентро-латеральная преоптическая область) и связанная с некоторыми моноаминами (в частности, серотонином) [33]. Активное использование в терапии депрессий таких хронотерапевтических методик, как депривация сна, фототерапия, подкрепляло эмпирическое представление о том, что некоторые подсистемы циркадианной регуляции ЦНС тесным образом связаны с фоном настроения. Так, временные соотношения между циклом «сон–бодрствование» и уровнем настроения нашли множество подтверждений как для здоровых людей, так и для больных с депрессией [33]. Изучение цикла «сон–бодрствование» при депрессиях доминирует среди оценок других циркадианных биоритмов [20], хотя сегодня они понимаются уже только как часть сложной циркадианной системы. Суточные колебания настроения поддаются манипуляции путем смещения или депривации сна, воздействием видимым светом и спектром света, включающим элементы ультрафиолетового диапазона в разное время суток (чаще в утренние или вечерние часы) при различных методиках проведения фототерапии.

Главный вопрос хронобиологической гипотезы депрессий – как циркадианные ритмы связаны с

депрессией – пока не имеет однозначного ответа [15]. Одной из последних гипотез по этому вопросу стала двойная модель депрессии. Согласно этой гипотезе, для возникновения депрессии необходимо наличие двух предпосылок: с одной стороны – нарушений в циркадианной системе регуляции, с другой – нейробиологической уязвимости, в основном в виде снижения серотонинергической функции [27].

Хотя околосуточные ритмы до сегодняшнего дня привлекают основное внимание исследователей, периодические явления в течении аффективных расстройств, как уже указывалось, не ограничиваются циркадианной ритмичностью. Инфрадианная периодичность представлена широко изучаемой сезонной периодичностью обострений, околомесячной периодичностью, «микроциклическими» колебаниями с периодами от 3–6 до 12–15 дней [30]. С точки зрения иерархической организации разнопериодических ритмов в течении депрессивных расстройств теряет свою актуальность традиционный линейный подход к изучению, например, возрастных закономерностей депрессивных расстройств. Недостаточно, в частности, лишь констатации определенной частоты заболеваемости депрессиями в отдельных произвольно взятых возрастных интервалах (например, по 10 лет). Требуется изучение взаимосвязи возрастных закономерностей возникновения депрессий с другими временными характеристиками, в частности, с нарушениями суточных, сезонных и иных ритмов. Это было одной из задач нашего клинко-хронобиологического исследования [21], в котором были изучены 1058 пациентов с рецидивами эндогенных депрессивных расстройств в возрасте от 15 до 60 лет и длительностью заболевания от 10 до 42 лет. В результате исследования описана многоуровневая иерархическая временная организация процесса рецидивирования эндогенных депрессий. Для возникновения рецидивов выявлена роль ритмов с различным периодом: многолетних (5,5; 7; 8; 15; 29 лет), в том числе определяющих возрастные критические периоды наибольшего риска рецидива (возраст около 15, 30, 45 и 60 лет); с периодом 1 год и менее (12 и 6 мес – «сезонный» ритм, зоны риска «индивидуального» года), для которых обнаруживается закономерная связь с нарушениями циркадианных ритмов. Все названные ритмы в процессе заболевания взаимодействуют друг с другом, создавая индивидуальную хронологическую картину течения болезни.

Депрессия и мелатонин

Изучение нарушений функции эпифиза и хронобиологии депрессивных расстройств на протяжении

длительного времени и во многом по сей день осуществляется параллельно. Это не вполне отвечает актуальным научным и практическим задачам и накопленным сведениям [14]. Современное состояние знания о связи депрессивных расстройств и мелатониновой регуляции свидетельствует о высокой практической направленности и ценности дальнейших разработок данной проблемы.

Исследования мелатониновой системы привели к открытию ряда фактов, свидетельствующих о тесной связи депрессий с нарушениями мелатониновой регуляции. Многочисленные исследования свидетельствуют о нарушении секреции мелатонина при депрессии. В частности, установлено, что у больных с депрессией отмечается снижение концентрации мелатонина в крови в ночные часы. Высказывается предположение, что такое снижение содержания мелатонина является маркером баланса норадреналина и серотонина в мозге [9]. Была создана концепция «синдрома низкого мелатонина» [35], согласно которой сниженная секреция мелатонина может быть биологическим маркером предрасположенности к депрессии. Однако более поздние исследования показали неоднозначность изменений в мелатониновой системе при депрессии. Полученные разноречивые данные могут быть объяснены наличием разнообразных клинико-биохимических вариантов депрессии. Идентификация этих типов является актуальной научной задачей, решение которой очень важно для дифференцированной психофармакотерапии [14, 35, 36].

Существует гипотеза, согласно которой нарушение секреции мелатонина эпифизом может находиться в различных соотношениях с общими нарушениями в эндокринной системе, выявляющимися у части пациентов с депрессиями. Первая точка зрения состоит в том, что нарушения функции эпифиза вторичны по отношению к нарушению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Вместе с тем это не исключает наличия такой подгруппы пациентов, у которых изменения секреции мелатонина первичны [6, 13]. Другим объяснением неоднозначности данных об уровне мелатонина у пациентов с депрессиями является то, что не только происходит количественное изменение секреции, но и нарушается ее суточный ритм, чему также посвящен ряд исследований.

Широко изучается действие мелатонина на депрессивные и коморбидные депрессии симптомы (тревога, расстройства сна). Исследования по данному вопросу осуществляются в нескольких направлениях. Во-первых, показано, что при терапии антидепрессантами происходит изменение секреции мелатонина. Например, было выявлено, что количество и амплитуда секреции мелатонина повышаются при лечении дезипрамином и имипрамином в течение 2–3 нед, что, однако, не

подтвердилось в ряде других исследований [32]. Большинство антидепрессантов даже в традиционных схемах применения оказывают выраженные хронотропные эффекты, в частности, на суточные колебания содержания норадреналина и других нейротрансмиттеров, увеличение латентной фазы REM-сна, уменьшение общей продолжительности этой стадии сна. Предполагается, что это действие антидепрессантов связано с их активацией пиналоцитов, опосредованное прямым влиянием на их β -адренорецепторы [5]. Во-вторых, предпринимаются многочисленные попытки использовать мелатонин в качестве антидепрессанта, что не вполне оправдалось, судя по результатам обзора этих исследований [14]. Мелатонин либо не оказывал влияния на депрессивную симптоматику, либо его влияние было весьма незначительным. В механизмах возможного антидепрессивного действия мелатонина существует два основных элемента: 1) регуляция циркадианных и сезонных ритмов при их десинхронозе; 2) ингибирование мелатонином гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

В этой связи снова встает вопрос о разработке дифференцированного подхода к терапии различных депрессивных расстройств, в частности – предварительной лабораторной оценки пинальной функции и статуса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при депрессиях. Ожидать эффекта мелатонина можно у пациентов с выявленной недостаточностью секреции мелатонина и с гормональным дисбалансом. Эффект мелатонина, как никакого другого психофармакологического средства, зависит от времени его приема. Существуют и другие сложности терапии мелатонином, в частности, возможное неблагоприятное воздействие на эндокринные функции при длительном применении.

В связи со сказанным большой интерес представляет применение не самого мелатонина, а его агонистов с антидепрессивным действием. Таким агонистом является Вальдоксан – первый антидепрессант, воздействующий на мелатониновые рецепторы MT-1 и MT-2 и антагонист серотониновых рецепторов 5-HT_{2c}. В настоящее время сравнительная эффективность и безопасность Вальдоксана продолжают активно изучаться в рамках пострегистрационных исследований. Обзору основных обнаруженных свойств этого нового препарата посвящены несколько последних публикаций [1, 14]. Основные эффекты Вальдоксана заключаются в собственно антидепрессивной активности, улучшении сна пациентов с депрессией без сонливости в дневное время, с повышением эффективности (качества) сна и улучшением качества показателя «пробуждение» (вопросник для оценки качества сна Leeds), способности ресинхронизировать циркадианные ритмы активности и температуры тела.

Хронотропная активность Вальдоксана включает смещение фаз циркадианных ритмов секреции мелатонина, колебаний температуры тела, концентрации кортизола (у пожилых) на более раннее время. Антидепрессивный эффект Вальдоксана подтвержден как в лабораторных экспериментах на моделях депрессии у лабораторных животных, так и в кли-

нических исследованиях у пациентов с депрессией [10]. Следует согласиться с авторами упомянутых статей как в том, что применение Вальдоксана существенно углубляет хронобиологический подход к этиопатогенезу и терапии депрессий, так и в том, что рассмотренная проблема требует дальнейшего интенсивного изучения.

Литература

1. Амон М., Буае П.-А., Моке Е. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина // Журн. неврол. и психиатр. – 2007. – Т. 107, № 11. – С. 77–83.
2. Анисимов В.Н. Хронометр жизни // Природа. – 2007. – № 7.
3. Арушанян Э.Б., Батуринов В.А. Депрессия, антидепрессанты и биологические часы // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1995. – Т. 97, № 3. – С. 85–89.
4. Арушанян Э.Б. Хронобиологическая природа нарушений познавательной деятельности мозга // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 11. – С. 73–78.
5. Арушанян Э.Б., Чудновский В.С. Депрессия и нарушения суточного ритма // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1988. – Т. 88, № 4. – С. 126–131.
6. Арушанян Э.Б. Эпифиз и депрессия // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1991. – Т. 91, № 6. – С. 108–112.
7. Ашофф Ю. Обзор биоритмов // Биологические ритмы. В 2 т. – Т. 1. / Под ред. Ю. Ашоффа. – М., 1984. – С. 12–21.
8. Батуринов В.А., Арушанян Э.Б. Особенности синхронизирующего действия мелатонина на динамику циркадианной подвижности крыс // Журн. высш. нервн. деят. – 1990. – Т. 40, № 4. – С. 681–687.
9. Белкин А.И., Лакуста В.И. Биологическая терапия психических заболеваний. – Кишинев, 1983.
10. Горвуд П. Депрессия и нарушение циркадианных ритмов (расширенный реферат) // Обзор. психиатрии и мед. психол. – 2007. – № 3. – С. 37–41.
11. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. и др. Мелатонин в норме и патологии. – М., 2004.
12. Корнетов А.Н., Самохвалов В.П., Корнетов Н.А. Ритмологические и экологические исследования при психических заболеваниях. – Киев: Здоровье, 1988.
13. Кочетков Я.А. Депрессия и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система: новые стратегии изучения // Современные проблемы психиатрической эндокринологии. – М., 2004. – С. 161–175.
14. Кочетков Я.А. Мелатонин и депрессия // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 6. – С. 79–83.
15. Купфер Д. Депрессия и циркадианные ритмы: современное состояние проблемы и новые перспективы терапии аффективных расстройств // Рос. психиатр. журн. – 2007. – № 5. – С. 79–82.
16. Носачев Г.Н., Носачев И.Г. Возможности и перспективы хронотерапии и хронопрофилактики эндогенных психозов // Материалы XIII съезда психиатров России 10–13 октября 2000 года. – М., 2000. – С. 189.
17. Носачев Г.Н., Носачев И.Г. Хронобиологическая модель эндогенных депрессий // Материалы междунар. конф. психиатров. – М., 1998. – С. 275–276.
18. Романов Ю.А. Временная организация биологических систем // Биологические ритмы. – М.: Наука, 1980. – С. 10–56.
19. Романов Ю.А. Теория биологических систем и проблема их временной организации // Пробл. хронобиологии. – 1990. – Т. 1, № 3–4. – С. 105–122.
20. Смералди Е. Циркадианные ритмы и биполярная депрессия // Рос. психиатр. журн. – 2007. – № 6. – С. 46–53.
21. Стрельник С.Н. Макроритмы рецидивов эндогенных депрессий (сравнительный и прогностический аспекты): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2006.
22. Стрельник С.Н., Носачев Г.Н. Маниакально-депрессивный психоз как модель хронопатологии // Актуальные вопросы современной медицины: Сб. тез. и ст. XXXVIII итоговой науч.-практ. конф. научно-педагогического состава СамВМИ. – Самара, 2005. – С. 295–296.
23. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. и др. Руководство по психиатрии. В 2 т. / Под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – Т. 1. – С. 594–597.
24. Халберг Ф., Корнелиссен Ж., Хилман Д. и др. Хроном-выявление связи многочастотных ритмов с возрастными трендами и хронориском и роль хронома в профилактической медицине // Хронобиология и хрономедицина и влияние гелиогеофизических факторов на организм человека. – М., 1992. – С. 83–124.
25. Armstrong S.M. Melatonin the internal Zeitgeber of mammals? // Pineal Res. Rev. – 1989. – Vol. 7. – P. 157–202.
26. Dilman V.M., Anisimov V.N. // Exp. Gerontol. – 1979. – Vol. 14. – P. 161–174.
27. Lam R.W., Tarn E.M., Yatham L.N. et al. Seasonal depression: the dual vulnerability hypotheses revisited // J. Affect. Disord. – 2001. – Vol. 63. – P. 123–132.
28. Lewy A.J., Wehr T.A., Gold P.W. Plasma melatonin in manic depressive-illness // Catecholamines. – N.Y.: Pergamon Press, 1979.
29. Halberg F. Symposium on «Some current research methods and results with special reference to the central nervous system» Physiopathological approach // Am. J. Ment. Pefic. – 1960. – Vol. 65. – P. 156–171.
30. Huba G.L., Laulor W.G., Stallone F. The use of autocorrelation analysis in the longitudinal study of mood patterns in depressed patients // Br. J. Psychiatry. – 1973. – Vol. 128. – P. 146–155.

31. *Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E. et al.* // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95. – P. 825–828.
32. *Srinivasan V., Smits M., Spens W. et al.* Melatonin in mood disorders // World J. Biol. Psychiatry. – 2006. – Vol. 7, N 3. – P. 138–152.
33. *Wirz-Justice A.* Chronobiological strategies for unmet needs in the treatment of depression // Medicografia. – 2005. – Vol. 27, N 3. – P. 223–227.
34. *Wehr T.A., Goodin F.K.* Circadian Rhythms in Psychiatry. – Pacific Grove, 1982. – P. 129–184.
35. *Wetterberg L.* Clinical importance of melatonin // Prog. Brain Res. – 1979. – Vol. 52. – P. 539–547.
36. *Wetterberg L.* Melatonin and application // Reprod. Nutr. Dev. – 1999. – Vol. 39. – P. 367–382.

Уровень мелатонина и депрессивные расстройства

А.Н. Васильев, И.В. Кокин, М.О. Комарова

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: По данным Всемирной организации здравоохранения, к началу XXI в. удельный вес депрессивных и тревожных расстройств составил около 40% в общей структуре психической патологии. Ежегодно в мире клинически диагностируемой депрессией болеют около 200 млн человек. По мнению большинства авторов, сохраняется устойчивая тенденция к последовательному увеличению распространенности депрессивных расстройств. Хотя депрессивное расстройство и не может быть отнесено к патологиям, несовместимым с жизнью, а ее течение чаще носит ремиттирующий характер, показатели нетрудоспособности, смертности и негативного влияния на качество жизни при этой болезни не уступают соответствующим данным по тяжелым, прогрессирующим соматическим заболеваниям. Депрессивное расстройство встречается в различные возрастные периоды, но чаще развивается в среднем возрасте, у 20–30-летних, что позволяет говорить о большой социальной значимости поиска новых методов лечения данной патологии. В настоящее время отмечается тенденция к поиску новых подходов к фармакотерапии депрессивных состояний, представляющих собой одну из наиболее трудноразрешимых проблем психиатрии. Одним из последних направлений научного поиска является изучение взаимосвязи между изменением плазменных концентраций мелатонина и возникновением и течением депрессивных расстройств, а также методов фармакологической коррекции и воздействия на ритм секреции мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин; депрессивное расстройство; циркадные ритмы; агомелатин.

Библиографическое описание: Васильев АН, Кокин ИВ, Комарова МО. Уровень мелатонина и депрессивные расстройства. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 3: 24–29.

MELATONIN LEVELS AND DEPRESSIVE DISORDERS

A.N. Vasiliev, I.V. Kokin, M.O. Komarova

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Резюме: According to the World Health Organization the proportion of depressive and anxiety disorders at the beginning of the XXI century was about 40% in the overall structure of psychopathology. Around 200 million patients all over the world suffer from clinically diagnosable depression annually. According to most authors the tendency to steady consistent increase in depressive disorders prevalence still remains. Although depressive disorders are not fatal pathologies and are often remittent, the disability rates, mortality, and the negative impact on life quality when suffering these diseases are equal to the relevant data on serious degenerative somatic disorders. Depressive disorders occur at different ages, but mostly at the age of 20–30, prompting suggestions that finding new treatments for the mentioned diseases is a task of great social importance. At the moment there is a tendency to search for new approaches to the pharmacotherapy of depressive disorder, which is one of the most tough problems in psychiatry. One of the current areas of scientific research is the study of the interrelation between changes in melatonin plasma concentrations and the occurrence and course of depressive disorders, as well as the methods of pharmacological correction and the impact on the rhythm of melatonin secretion.

Ключевые слова: melatonin; depressive disorder; circadian rhythms; agomelatine.

Bibliographic description: Vasiliev AN, Kokin IV, Komarova MO. Melatonin levels and depressive disorders. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 3: 24–29.

Депрессивные расстройства на сегодняшний день занимают в мировой популяции 4-ю позицию среди всех причин заболеваемости, инвалидизации и смертности и, согласно многочисленным данным, к 2020 г. выйдут на 2-е место, уступив лишь патологии сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца). По некоторым данным, в каждый момент времени до 10% всего населения страдают депрессией, и до 45% людей хоть раз в жизни перенесли депрессивный эпизод. Несмотря на успехи современной психофармакотерапии, терапия антидепрессантами не всегда достаточно эффективна. Так, около 1/3 всех пациентов не реагируют на лечение первым назначенным антидепрессантом, вне зависимости от выбранного класса препарата, у другой 1/3 больных отмечается лишь частичное улучшение при лечении

антидепрессантами из разных классов препаратов. Как результат — только 20–30% больных с депрессивными расстройствами выходят в полную ремиссию при назначении антидепрессантов 1-й линии выбора.

В последнее время внимание исследователей все чаще сосредотачивается на изучении других механизмов развития депрессивных расстройств и спектра фармакологических агентов, не влияющих напрямую на моноаминергические процессы в головном мозге.

ГИПОТЕЗЫ РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

В настоящее время сохраняет свою актуальность основная гипотеза — «моноаминовая» — на основании которой предпринимаются попытки объяснить патогенез депрессивных нарушений.

Согласно моноаминовой гипотезе, нейрхимической основой депрессивных состояний является дефицит (истощение) норадреналина и серотонина. Были описаны два типа депрессивных расстройств: один, связанный с истощением норадреналина и более чувствительный к лечению дезипрамином или имипрамином, и другой — связанный с дефицитом серотонина и более успешно купирующийся амиотриптилином [1].

Предполагается, что антидепрессанты оказывают свое терапевтическое воздействие путем потенцирования (облегчения) синаптической передачи в норадренергических и серотонинергических синапсах. Существуют две основные группы антидепрессантов: препараты одной группы являются ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), обеспечивающей метаболизм этих моноаминов в синаптической щели, а другие подавляют их обратный захват пресинаптическими структурами [2].

В качестве подтверждения гипотезы выступали данные о модуляции уровня норэпинефрина в нейрональных синапсах в ходе лечения антидепрессантов некоторых классов, в частности ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами. Однако в ходе последующих исследований было показано, что, хотя препараты указанных групп и повышают уровень норэпинефрина и серотонина в начале приема, эти показатели возвращаются к прежнему уровню в течение последующих нескольких дней. Также было высказано предположение, что антидепрессанты могут изменять чувствительность постсинаптических нейрональных рецепторов, снижая чувствительность бета-адренергических рецепторов и одновременно облегчая серотонинергическую передачу в головном мозге.

Около 15 лет назад появился новый класс антидепрессантов — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Основными представителями этой группы препаратов являются флуоксетин и сертралин. Фармакологическое действие препаратов этой группы заключается в выборочном угнетении обратного захвата серотонина с сопутствующим повышением его уровня в синаптической щели.

Однако клинический опыт терапии антидепрессантами свидетельствует, что дефицит нейромедиаторов может коррелировать с различными типами депрессивных расстройств. Так, некоторые варианты депрессивных расстройств возникают вследствие дефицита серотонина, в то время как причиной развития других является дефицит норадреналина. Ряд исследователей полагает, что недостаток различных нейромедиаторов связан с разными этапами депрессивного процесса.

В настоящее время одной из потенциально многообещающих концепций развития депрессивных расстройств является хронобиологическая. Следует отметить, что положения этой теории не противостоят принятой ранее и неоднократно подтвержденной моноаминовой гипотезе, а дополняют ее, поскольку

их объединяет происхождение всех нейромедиаторов из триптофана. В основе хронобиологической теории лежит гипотеза о взаимосвязи депрессивных состояний и десинхронизации биологических ритмов, например, при биполярных аффективных расстройствах, критическим проявлением которых является депрессивное расстройство.

Четкую периодичность, отличающую аффективные расстройства от других психопатологических состояний, принято связывать с биологическими ритмами. Особое внимание в свете хронобиологических нарушений привлекают аффективные расстройства, обнаруживающие аффинитет к смене времен года (сезонные депрессии). Подчиненность сезонному ритму сказывается не только на сроках манифестации, но отражает известную стабильность психических расстройств, тенденцию к благоприятному прогнозу развития патологического процесса [7]. Клиническая картина депрессивных расстройств затрагивает все аспекты деятельности организма человека, в том числе циркадных ритмов.

ПРИРОДА ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ

Циркадные биоритмы имеют длительность периода от 20 до 28 ч и синхронизированы с вращением Земли вокруг своей оси, сменой дня и ночи. Прежде всего, это ритмы «сон — бодрствование», а также суточные колебания различных физиологических параметров. Такие ритмы наиболее устойчивы и сохраняются в течение жизни организма. Циркадная система обеспечивает функционирование механизма предварительной адаптации к предсказуемым изменениям окружающей среды.

Координация различных биологических ритмов в организме человека обеспечивается эпифизом. В случае изменения факторов окружающей среды, работа этой эндокринной железы позволяет провести «подгонку» биоритмов организма к новым условиям. Дефекты в работе эпифиза приводят к десинхронизации биоритмов организма.

В пользу хронобиологической природы депрессий свидетельствуют 3 основных факта [3–5]:

- 1) выраженная цикличность в клинической картине большинства депрессивных расстройств и наличие инсомнии;
- 2) возможность эффективного воздействия на течение депрессии хронобиологическими методами (депривация сна, светотерапия);
- 3) существование у многих классов антидепрессантов активности в отношении циркадных ритмов.

Одним из главных звеньев, отвечающих за хронобиологическую регуляцию наряду с супрахиазматическими ядрами гипоталамуса, как уже отмечалось выше, является эпифиз и его основной гормон мелатонин [6].

Синтез и секреция мелатонина зависят от освещенности — избыток света понижает его образование, а снижение освещенности увеличивает синтез

и секрецию гормона. Наступление темноты является сигналом, запускающим синтез и секрецию мелатонина из эпифиза. Мелатонин всегда продуцируется ночью, независимо от того, бодрствует ли человек или спит. Днем уровни мелатонина в крови очень низкие, а ночью наблюдается его повышенное содержание с максимумом в крови около 2 часов ночи. Обычно концентрация мелатонина начинает возрастать за два часа до привычного для данного человека времени отхода ко сну. Быстрый рост уровня мелатонина наблюдается сразу после выключения света, достигая 100–300 пг/мл (против 1–3 пг/мл днем) [9].

Синтез мелатонина осуществляется в эпифизе, в пинеалоцитах, из триптофана, через промежуточный синтез серотонина [7]. Экстрапинеальный мелатонин синтезируется в сетчатке, в клетках АПУД–системы (диффузной нейроэндокринной системы) кишечника, костном мозге. Однако мелатонин, определяемый в крови, целиком эпифизарного происхождения [8].

Световой импульс от сетчатки через ответвление зрительного нерва попадает в супрахиазматические ядра. Затем эти сигналы через гипоталамус по проводящим путям вдоль ствола головного мозга нисходят вниз, в шейный отдел спинного мозга, откуда по симпатическим нервам проникают обратно в головной мозг и, наконец, достигают эпифиза [9]. Синтез мелатонина в пинеалоцитах эпифиза контролируется сигналами, поступающими от супрахиазматических ядер гипоталамуса, которые выступают в качестве пейсмейкера (водителя ритма). Управление эпифизом осуществляется непосредственно при помощи вегетативной нервной системы.

Действие мелатонина осуществляется через два вида мембранных рецепторов — MT1 и MT2. Кроме того, ранее были выделены также рецепторы MT3, но позже было установлено, что на самом деле они являются ферментом хинонредуктазой, что объясняет наличие у мелатонина антиоксидантных свойств.

МЕЛАТОНИН И ДЕПРЕССИЯ

В последние десятилетия проведен ряд исследований, в ходе которых были выявлены различные виды нарушения секреции эпифизарного мелатонина при депрессии.

Было установлено, что у пациентов с депрессией отмечается понижение содержания мелатонина в плазме крови в ночные часы с соответствующим снижением экскреции его метаболитов. Некоторые исследователи [10] полагают, что низкий уровень мелатонина у пациентов с депрессией, являясь признаком уменьшения уровня норадреналина и серотонина в головном мозге, может быть использован как маркер баланса этих нейромедиаторов на уровне головного мозга.

В результате интенсивного изучения секреции мелатонина при аффективных расстройствах была создана концепция «синдрома низкого мелатонина» [11]. Согласно этой концепции, низкая секреция ме-

латонина может быть биологическим маркером предрасположенности к депрессии. Однако более поздние исследования показали, что нарушения продукции мелатонина при депрессии сложнее и представляют собой не только дефицит мелатонина. По результатам значительного числа работ констатируется повышение уровня мелатонина.

Например, R. Rubin и соавт. [16] обнаружили, что как у мужчин, так и у женщин с диагнозом «большое депрессивное расстройство» ночная секреция мелатонина была значительно выше по сравнению со здоровыми. При этом прямой связи между уровнем мелатонина и выраженностью депрессии авторы не выявили. В другом исследовании, выполненном A. Wirz-Justice и соавт. [12], было установлено, что у пациентов с депрессией повышено как дневное, так и ночное содержание мелатонина.

В рассматриваемом аспекте большой интерес представляет работа A. Szymanska и соавт. [13], которые определяли степень связи между выраженностью депрессивной симптоматики и уровнем мелатонина в крови. Они обследовали две группы пациентов — с умеренной депрессией (20–29 баллов по шкале депрессии Гамильтона) и с тяжелой депрессией (30–40 баллов). Оказалось, что в группе с тяжелой депрессией содержание дневного мелатонина было значительно выше, чем в группе с умеренно выраженной симптоматикой. Что касается ночной секреции мелатонина, то она была повышена в обеих группах по сравнению со здоровыми. Лечение кломипрамином в течение 8 недель привело к существенному снижению среднего уровня мелатонина у пациентов обеих групп, хотя даже при полной ремиссии этот уровень оставался выше по сравнению с таковым у здоровых.

Полученные результаты весьма противоречивы, однако, по мнению ряда авторов [4], могут быть объяснены существованием биохимически разных подгрупп депрессии.

Поскольку изменение уровня мелатонина происходит параллельно с изменениями уровня серотонина, то это может свидетельствовать в пользу существования 2-х биохимических типов депрессии: первый характеризуется низким уровнем только дофамина, второй тип отличает понижение уровня дофамина и серотонина. Последний является более тяжелым и у пациентов с данным типом депрессивного расстройства имеют значительно больший суицидальный риск, чем пациенты первого типа. По мнению автора, идентификация этих типов депрессии очень важна для дифференцированной фармакотерапии.

Есть основания предполагать, что в общей популяции пациентов с депрессивными расстройствами существует подгруппа пациентов с генерализованными нарушениями функционирования системы эндокринной регуляции, центральным звеном которых, по-видимому, является дисфункция ГГНС (гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы). Нарушения функции эпифиза в этом случае вторичны [4, 14, 15].

Другим объяснением противоречивости данных о секреции мелатонина у пациентов с депрессией является тот факт, что при этом расстройстве изменения секреции мелатонина в большей степени затрагивают суточный ритм, нежели амплитуду секреции.

У пациентов с депрессией, принимавших участие в исследовании Beck [17], отмечалось отсутствие реакции на дексаметазоновый тест. Суть этого теста заключается в следующем: больному дается дексаметазон (доза зависит от варианта методики), и на следующий день определяется уровень кортизола в плазме крови и моче. В норме дексаметазон подавляет секрецию кортизола на протяжении суток, и уровень последнего оказывается ниже известного порога. Превышение этого порога рассматривается как признак эндогенной депрессии. Недостаточность супрессорного (подавляющего) действия дексаметазона на секрецию тропных гормонов передней доли гипофиза соответствует степени выраженности депрессии. По результатам исследования у пациентов наблюдалась тенденция к значительно более раннему пику секреции мелатонина по сравнению с пациентами с нормальной реакцией на указанный тест и со здоровыми.

Судя по всему, сдвиг фазы секреции мелатонина является характерной особенностью пациентов с депрессией. Но направленность этого сдвига может быть разной.

Так, R. Rubin и соавт. [16] в своем исследовании отмечали тенденцию к задержке пика секреции мелатонина у пациентов с депрессией (максимальная концентрация мелатонина приходилась на время от 3 до 5 ч ночи, тогда как у здоровых испытуемых пик концентрации мелатонина приходится примерно на 2 ч ночи). В этой работе было также показано, что у пациентов с депрессивным расстройством ритм секреции мелатонина сдвинут на более раннее время, чем у здоровых испытуемых в этих же условиях. Интересно, что у пациентов с биполярным аффективным расстройством в маниакальной фазе также наблюдается опережение фазы ритма секреции мелатонина [17].

Следует заметить, что изучение нарушений функции эпифиза и хронобиологии депрессивных расстройств длительное время осуществлялось параллельно. Помимо упоминавшихся выше различных нарушений циркадных ритмов и сезонной цикличности аффективных расстройств при депрессии были установлены существенные нарушения суточных ритмов температуры тела, частоты сердцебиений, секреции гормонов (особенно важным является нарушение секреции гормонов ГГНС [5]).

Обобщая результаты проведенных исследований, можно сказать, что одним из основных путей участия мелатонина в возникновении и течении депрессии является его роль во внутренней десинхронизации биоритмов организма.

Низкая продукция мелатонина и сдвиг фазы его секреции приводят к рассогласованию циркадных ритмов. Большую роль в этом играет обратная связь

эпифиза с супрахиазмальными ядрами — недостаточное воздействие мелатонина приводит к укорочению периода ритмоводителя и к десинхронизации.

МЕЛАТОНИН И АНТИДЕПРЕССАНТЫ. МЕЛАТОНИН КАК АНТИДЕПРЕССАНТ

Значительную роль мелатонина в развитии депрессии подтверждает также тот факт, что на фоне терапии антидепрессантами происходят изменения его секреции.

Например, было показано, что лечение дезипрамином в течение 3 нед и имипрамином в течение 2 нед повышает количество вырабатываемого мелатонина и амплитуду его секреции [17]. R. Sack и A. Lewy [18] выявили значительное повышение уровня 6-сульфатоксимелатонина (метаболита мелатонина) у пациентов с депрессией.

Однако стоит отметить, что использование мелатонина в качестве фармакологического средства связано с рядом серьезных проблем. Во-первых, эффект мелатонина, как никакого другого вещества, варьирует в зависимости от времени его приема. Во-вторых, мелатонин, являясь гормонально-активным веществом, при длительном употреблении может оказывать неблагоприятное воздействие на состояние эндокринных функций. Поэтому вызывает большие сомнения его использование в качестве пищевой добавки, широко практикуемое, в частности, в США. В связи с этим большой интерес представляет использование не самого мелатонина, а его агонистов. Некоторые из них оказывают более отчетливое антидепрессивное действие, чем мелатонин. Таким агонистом является агомелатин, обладающий способностью воздействовать на мелатонинергические рецепторы.

Агомелатин представляет собой препарат с отличным от ранее разработанных антидепрессантов фармакологическим профилем: механизм его действия предполагает воздействие на рецепторы мелатонина в качестве агониста (MT1 и MT2). Также для препарата характерен антагонизм к 5-HT_{2C} рецепторам [19].

Воздействие на 5-HT_{2C} рецепторы является очень важным звеном в антидепрессивном эффекте агомелатина. Известно, что 5-HT_{2C} рецепторы встречаются в лобной доле головного мозга, гиппокампе, базальных ганглиях и других структурах, связанных с аффективным, моторным и когнитивным дефицитом.

Многие антидепрессанты, такие как миансерин, мirtазапин и amitриптилин, действуют как антагонисты 5-HT_{2C} рецепторов, тогда как ингибиторы обратного захвата серотонина оказывают супрессивное действие в отношении этих рецепторов.

В отличие от 5-HT_{2A} и 5-HT_{2B} рецепторов, активация 5-HT_{2C} рецепторов оказывает тоническое ингибирующее влияние на дофаминергические и адренергические пути, активность которых подавлена при депрессии [21, 22]. Кроме того, считается, что 5-HT_{2C} рецепторы вовлечены в формирование тревожной

симптоматики при депрессивных расстройствах. Это позволяет агомелатину оказывать значительный анксиолитический эффект [20].

В настоящее время эффективность и безопасность агомелатина активно изучаются. Эффективность терапии агомелатином в дозе 25 мг в сутки при лечении депрессии была установлена и в других плацебо-контролируемых исследованиях [21].

При терапии агомелатином отмечалась значительная редукция симптоматики по сравнению с плацебо, также отмечено его значительное влияние на выраженность тревожности. Интересно, что агомелатин оказался высокоэффективным даже у пациентов с тяжелой депрессией, резистентной к другим антидепрессантам. Возможно, что эффективность агомелатина во многом объясняется его двойным воздействием на биологические механизмы депрессии. Действие агомелатина как агониста к рецепто-

рам мелатонина позволяет оказывать влияние на хронобиологические нарушения, тогда как антагонизм к 5-HT_{2C} рецепторам позволяет активировать нейромедиаторные системы.

Несмотря на то, что применение мелатонина как антидепрессанта было сопряжено с разного рода затруднениями, воздействие на его секрецию может стать важным механизмом фармакотерапии депрессии. Это подтверждается применением агомелатина — селективного агониста рецепторов мелатонина и антагониста 5-HT_{2C} рецепторов. Но, тем не менее, возможность использования препаратов, влияющих на секрецию мелатонина, оставляет много вопросов, часть из которых определяется зависимостью их эффектов от времени применения.

В заключение следует подчеркнуть, что рассмотренная в настоящем обзоре проблема требует дальнейшего интенсивного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

- Costa e Silva JA. In: Priest RG, Vianna Filho U, Amrein R and Skreta M, eds. Benzodiazepines Today and Tomorrow. England 1980; 131–42.
- Haefely W. In: Pichot P, Berner P, Wolf R and Thau K, eds. Psychiatry. The State of Art 1985; 2: 105–110.
- Арушанян ЭБ, Арушанян ЛГ, Эльбекян КС. Место эпифизарно-адреноретинальных отношений в поправочной регуляции поведения. Успехи физиологических наук 1993; 24(4): 12–29.
- Арушанян ЭБ. Эпифиз и депрессия. Журнал невропатологии и психиатрии 1991; 6: 108–112.
- Арушанян ЭБ, Чудновский ВС. Депрессия и нарушения суточного ритма. Журнал невропатологии и психиатрии 1988; 4: 126–131.
- Arendt J. Melatonin, circadian rhythms and sleep. New Engl J Med 2000; 343: 1114–16.
- Смулевич АБ. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА; 2003.
- Sack RL, Lewy AJ, Rittenbaum M, Hughes RJ. Chronobiology and melatonin. Psychoneuroendocrinology. In: Wolkowitz OM, Rothschild AJ, eds. The scientific basis of clinical practice. Washington DC: American Psychiatric Press; 2003. P. 83–107.
- Ковальзон ВМ. Мелатонин – без чудес. Природа 2004; 2: 12–19.
- Белкин АИ, Лакуста ВИ. Биологическая терапия психических заболеваний. Кишинев: Штиинца; 1983.
- Wetterberg L. Clinical importance of melatonin. Prog Brain Res 1979; 1(52): 539–547.
- Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K et al. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. J Psychiat Res 1990; 24: 129–137.
- Szymanska A, Rabe-Jablonska J, Karasek M. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. Neuroendocrinol Lett 2001; 22: 192–198.
- Кочетков ЯА, Бельтикова КВ, Горобец ЛН. Анаболическо-катаболический баланс при депрессии: влияние коаксила. Журнал невропатологии и психиатрии 2006; 10: 47–52.
- Кочетков ЯА. Депрессия и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система: новые стратегии изучения. В кн.: Современные проблемы психиатрической эндокринологии. М.; 2004. С. 161–175.
- Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS et al. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. Arch Gen Psychiat 1992; 49: 558–69.
- Srinivasan V, Smits M, Spence W et al. Melatonin in mood disorders. World J Biol Psychiat 2006; 7(3): 138–52.
- Sack RL, Lewy AJ. Desmethylimipramine treatment increases melatonin production in humans. Biol Psychiat 1986; 21: 406–10.
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The Novel Melatonin Agonist Agomelatine (S20098) Is an Antagonist at 5-Hydroxytryptamine_{2C} Receptors, Blockade of Which Enhances the Activity of Frontocortical Dopaminergic and Adrenergic Pathways. J Pharmacol Experim Therapeutics 2003; 3: 954–64.
- Jenck F, Bos M, Wichmann J et al. The role of 5-HT_{2C} receptors in affective disorders. Expert Opin Investig Drugs 1998; 7(10): 1587–99.

REFERENCES

- Costa e Silva JA. In: Priest RG, Vianna Filho U, Amrein R and Skreta M, eds. Benzodiazepines Today and Tomorrow. England 1980; 131–42.
- Haefely W. In: Pichot P, Berner P, Wolf R and Thau K, eds. Psychiatry. The State of Art 1985; 2: 105–110.
- Arushanyan EB, Arushanyan LG, Elbekyan KS. Place of epiphyseal-adrenocortical relationships in the correction of behavioral regulation. Uspehi fiziologicheskikh nauk 1993; 24(4): 12–29 (in Russian).
- Arushanyan EB. Epiphysis and depression. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii 1991; 6: 108–112 (in Russian).
- Arushanyan EB, Chudnovsky VS. Depression and violation of circadian rhythm. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii 1988; 4: 126–131 (in Russian).
- Arendt J. Melatonin, circadian rhythms and sleep. New Engl J Med 2000; 343: 1114–16.
- Smulevich AB. Depression with somatic and mental diseases. Moscow: MIA; 2003.
- Sack RL, Lewy AJ, Rittenbaum M, Hughes RJ. Chronobiology and melatonin. Psychoneuroendocrinology. In: Wolkowitz OM, Rothschild AJ, eds. The scientific basis of clinical practice. Washington DC: American Psychiatric Press; 2003. P. 83–107.
- Kovalzon VM. Melatonin - without miracles. Priroda 2004; 2: 12–19 (in Russian).
- Belkin AI, Lakusta VI. Biological therapy of mental illness. Kishinev: Shtiintsa; 1983 (in Russian).
- Wetterberg L. Clinical importance of melatonin. Prog Brain Res 1979; 1(52): 539–547.
- Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K et al. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. J Psychiat Res 1990; 24: 129–137.
- Szymanska A, Rabe-Jablonska J, Karasek M. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. Neuroendocrinol Lett 2001; 22: 192–198.
- Kochetkov YaA, Beltikova KV, Gorobets LN. Anabolic-catabolic balance in depression: effects of Coaxil. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii 2006; 10: 47–52 (in Russian).
- Kochetkov YaA. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal system: new learning strategies. In: Modern problems psychiatric endocrinology. Moscow; 2004. P. 161–175 (in Russian).
- Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS et al. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. Arch Gen Psychiat 1992; 49: 558–69.
- Srinivasan V, Smits M, Spence W et al. Melatonin in mood disorders. World J Biol Psychiat 2006; 7(3): 138–52.
- Sack RL, Lewy AJ. Desmethylimipramine treatment increases melatonin production in humans. Biol Psychiat 1986; 21: 406–10.
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The Novel Melatonin Agonist Agomelatine (S20098) Is an Antagonist at 5-Hydroxytryptamine_{2C} Receptors, Blockade of Which Enhances the Activity of Frontocortical Dopaminergic and Adrenergic Pathways. J Pharmacol Experim Therapeutics 2003; 3: 954–64.

21. Martin JR, Bos M, Jenck F et al. 5-HT_{2C} receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. *J PharmacolExp Ther* 1998; 286(2): 913–24.
22. Loo H, Dalery J, Macher JP, Payen A. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 (Suppl 1): 21–24.
23. Sack RL, Lewy AJ, Rittenbaum M, Hughes RJ. Chronobiology and melatonin. *Psychoneuroendocrinology*. In: Wolkowitz OM, Rothschild AJ, eds. *The scientific basis of clinical practice*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2003. P. 83–107.
20. Jenck F, Bos M, Wichmann J et al. The role of 5-HT_{2C} receptors in affective disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 1998; 7(10): 1587–99.
21. Martin JR, Bos M, Jenck F et al. 5-HT_{2C} receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. *J PharmacolExp Ther* 1998; 286(2): 913–24.
22. Loo H, Dalery J, Macher JP, Payen A. Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21 (Suppl 1): 21–24.
23. Sack RL, Lewy AJ, Rittenbaum M, Hughes RJ. Chronobiology and melatonin. *Psychoneuroendocrinology*. In: Wolkowitz OM, Rothschild AJ, eds. *The scientific basis of clinical practice*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2003. P. 83–107.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Васильев Андрей Никифорович. Директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р биол. наук.

Кокин Иван Витальевич. Зам. начальника управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Комарова Марина Олеговна. Эксперт 2-й категории управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Vasiliev AN. Director of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Doctor of Biological Sciences.

Kokin IV. Deputy head of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Komarova MO. 2nd category expert of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Комарова Марина Олеговна; Komarova@expmed.ru

Статья поступила 09.07.2014 г.

Принята к печати 14.08.2014 г.

В.В. Гафаров^{1,2}, М.И. Воевода², Е.А. Громова^{1,2}, В.Н. Максимов², А.В. Гафарова^{1,2},
И.В. Гагулин^{1,2}, Н.С. Юдин³, Т.М. Мишакова³

¹УРАМН Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний
СО РАМН, ²УРАМН НИИ терапии СО РАМН, ³Институт цитологии и генетики РАН, Новосибирск

Ассоциация полиморфизма генов дофаминергической системы (DRD4, DAT) с жизненным истощением в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (Новосибирск). Эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «MONICA-psychosocial»

Цель исследования — изучение ассоциации генов DRD4, DAT с жизненным истощением в открытой популяции мужчин 25–64 лет. В рамках программы ВОЗ «MONICA» в 1994 г. обследована случайная репрезентативная выборка из 657 мужчин в возрасте 25–64 лет, проживающих в одном из районов Новосибирска. Использовался тест MONICA — MOPSY для оценки уровня жизненного истощения. Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов DRD4, DAT проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск).

Результаты исследования. С высоким уровнем жизненного истощения достоверно ассоциирован генотип, содержащий аллель 7 гена дофаминового рецептора подтипа 4 (DRD4) и генотип 9/9 РЧТП гена дофамин-транспортного белка DAT.

Заключение. В открытой популяции мужчин 25–64 лет Новосибирска жизненное истощение достоверно ассоциировано с определенными полиморфизмами генов DRD4, DAT.

Ключевые слова: жизненное истощение, гены DRD4, DAT.

Контакты: Валерий Васильевич Гафаров valery.gafarov@gmail.com

Association of the dopamine receptor (DRD4, DAT) gene polymorphisms with vital exhaustion in an open population among 25–64-year-old men (Novosibirsk): Epidemiological study according to the WHO MONICA-psychosocial program

V.V. Gafarov^{1,2}, M.I. Voevoda², E.A. Gromova^{1,2}, V.N. Maksimov², A.V. Gafarova^{1,2}, I.V. Gagulin^{1,2}, N.S. Yudin³, T.M. Mishakova³

¹Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences;

²Therapy Research Institute, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences; ³Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Objective: to study the association of the DRD4, DAT genes with vital exhaustion in an open 25–64-year-old male population. A random representative sample of 657 men aged 25–64 years, living in one of the Novosibirsk districts was examined within the WHO MONICA project in 1994. The MONICA-MOPSY test was used to estimate the level of vital exhaustion. The examined DRD4, DAT gene polymor-

phisms were genotypes in the Laboratory of Molecular Genetic Studies, Therapy Research Institute, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences (Novosibirsk).

Results. *The genotype containing allele 7 in the dopamine receptor subtype 4 (DRD4) gene, as well as genotype 9/9 in the dopamine-transporter protein (DAT) gene are significantly associated with the high level of vital exhaustion.*

Conclusion. *The vital exhaustion is significantly associated with certain DRD4, DAT gene polymorphisms in the open 25–64-year-old male population of Novosibirsk.*

Key words: *vital exhaustion, DRD4, DAT genes.*

Contact: *Valery Vasilyevich Gafarov valery.gafarov@gmail.com*

Чувство «избыточной усталости», общее недомогание и(или) отсутствие жизненной энергии отражают состояние психического и физического истощения. Люди в таком состоянии чаще всего жалуются на потерю жизненной силы, вялость, усталость, отсутствие либидо и повышенную раздражительность. Такое состояние может быть описано как малая депрессия или состояние деморализации [1]. Однако это чувство усталости и снижения энергии можно также интерпретировать как имеющее отношение к стенокардии, последствию медикаментозного лечения или даже старения. Большинство людей полагают, что состояние жизненного истощения возникает вследствие давних проблем, которые они не в состоянии решить [2–6]. Это подтверждает и большой объем исследований, свидетельствующих о связи между стрессовыми событиями жизни и ухудшением здоровья [7–13]. Стресс является потенциальным источником психологических проблем. Например, число жизненных событий в целом и конкретных событий, относящихся к категории опасных, связано с возникновением тревоги [7], а различные стрессовые события — с повышением вероятности развития симптомов депрессии и психических расстройств [9]. Посттравматическое стрессовое расстройство, или кумулятивные негативные события, имеет непосредственное отношение к аддиктивному поведению, такому как курение или злоупотребление алкоголем [14]. Ухудшение финансового положения, развод или преступные действия со стороны других лиц повышают распространенность алкоголизма среди мужчин [15], но нет доказательств того, что это правомочно для других негативных событий или событий в жизни в целом [16]. Несмотря на обширные данные о связи между событиями жизни и здоровьем, существуют значительные индивидуальные различия в исходе — болезнь или здоровье [17]. Высказано предположение, что определенные черты характера некоторых людей, например чрезмерный оптимизм, могут защитить от негативных последствий стрессовых событий жизни, но доказательства этого факта до сих пор были спорными [18]. Считается, что центральная дофаминергическая система у человека, особенно рецепторы к дофамину, играют важную роль в развитии депрессии, биполярного расстройства и депрессивных симптомов. Дофамин, как было показано [19], вовлечен в определенные ответные реакции на окружающие стрессовые события, а некоторые ингибиторы обратного захвата дофамина оказывают антидепрессивный эффект [20]. Генетический вклад в этиологию депрессии привлекает внимание многих исследователей, поэтому поиск конкретных генетических локусов ведется очень активно [21, 22]. В ряде исследований [23, 24] проанализирована ассоциация между генами рецепторов к дофамину и биполярным расстройством, депрессией или депрессивными симптомами. Остается открытым вопрос: обусловлено ли развитие жизненного

истощения как варианта малой депрессии определенными изменениями в дофаминергической системе человека?

Цель исследования — анализ ассоциации между жизненным истощением и генами *D4*, *DAT*, кодирующими белки дофамина, у мужчин 25–64 лет в условиях открытой популяции Новосибирска.

Пациенты и методы. Ассоциацию полиморфизма генов-кандидатов с психосоциальными факторами изучали в 1994 г. в крупномасштабном эпидемиологическом исследовании, выполненном в рамках III скрининга программы ВОЗ «MONICA» (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) [25]. Обследованы мужчины в возрасте 25–64 лет, проживающие в одном из районов Новосибирска. Репрезентативная выборка была сформирована согласно требованиям протокола программы «MONICA» [26] на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. Обследованы 657 мужчин (средний возраст — $44,3 \pm 0,4$ года). Отклик составил 82,1%.

Использовали тест MONICA — MOPSY для оценки уровня жизненного истощения [27]. Вопросники испытуемые заполняли самостоятельно. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола проекта «MONICA». Обработка материала произведена в Хельсинки (Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контроля качества MONICA: в Данди (Шотландия), Праге (Чехия), Будапеште (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными [27].

Генотипирование полиморфизма генов *DRD4*, *DAT* проводили по опубликованным методикам: гена *DRD4* (по J.B. Lichter и соавт., D. Schmidta и соавт.), гена *DAT* (по R.J. Mitchell и соавт., M. Kang и соавт., G. Stöber и соавт.) [28–31] в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск).

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета программ SPSS-11,5 [32]. Анализировали распределение признаков и их числовых характеристик. Проводили оценку простых связей между переменными (таблицы сопряженности). Методом построения таблиц сопряженности проверяли гипотезу о независимости факторов А и В или однородности фактора В по отношению к уровням фактора А. Достоверность независимости факторов оценивали по критерию χ^2 [33].

Результаты исследования. Уровень жизненного истощения у мужчин 25–64 лет составил 67% (средний уровень — 52,4%, высокий уровень — 14,6%). В открытой популяции мужчин 25–64 лет частота гомозиготного генотипа 4/4 гена дофамина рецептора подтипа 4 (*DRD4*) составила 57,9%, с меньшей частотой встречались генотип 2/2 (6,1%), генотип 2/4 (12,5%) и генотип 3/4 (5,6%); еще реже — генотип 4/6 (4,2%), генотипы 2/6; 4/7 и 6/6 присутствовали в равных про-

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей полиморфизма РЧТП гена *DRD4*

Генотип	Популяция	
	n	%
22	26	6,1
23	1	0,2
24	53	12,5
25	2	0,5
26	10	2,4
27	1	0,2
33	8	1,9
34	24	5,6
36	3	0,7
37	2	0,5
44	246	57,9
45	4	0,9
46	18	4,2
47	9	2,1
48	1	0,2
55	3	0,7
56	2	0,5
66	9	2,1
77	3	0,7
Аллель		
2	119	14
3	46	5,4
4	601	70,7
5	14	1,6
6	51	6,0
7	18	2,1
8	1	0,1

порциях (по 2,1%). Распределение остальных генотипов, обнаруженных в популяции, представлено в табл. 1. Частотное распределение аллелей показало, что преобладает аллель 4 (у 70,7% обследованных), несколько реже встречались аллель 2 (у 14%) и аллель 6 (у 6%). На остальные аллели приходилось от 0,8 до 5,4% (см. табл. 1). У мужчин с наиболее широко представленным в популяции генотипом 4/4 чаще всего наблюдался средний уровень жизненного истощения — 60,2%. У представителей второго по частоте генотипа 2/4 чаще всего отсутствовало жизненное истощение (15,6%). У носителей генотипов 3/3 и 3/4 приблизительно с одинаковой частотой

встречались как высокий, так и средний уровень жизненного истощения. Высокий уровень жизненного истощения чаще наблюдался у носителей генотипов 7/7 и 4/5 (по 2,6%). Средний уровень жизненного истощения чаще наблюдался у носителей генотипов 2/2 (7,7%), 4/7 (2,7%) и 6/6 (2,7%). У носителей генотипов 2/6 (3,1%) и 4/6 (5,5%) жизненное истощение, как правило, не встречалось, частота остальных генотипов *DRD4* не превышала 1,3% ($\chi^2=39,186$, $df=36$, $p=0,329$; табл. 2).

Иная картина наблюдалась у мужчин с жизненным истощением в носительстве длинных и коротких аллелей гена *DRD4*. Носители аллеля 4 гена *DRD4* встречались примерно с одинаковой частотой во всех группах с жизненным истощением и без такового (68,8–73,7%). Носители аллелей 2 (16,4%) и 6 (7,4%) чаще не имели жизненного истощения. Носители аллелей 3 (9,2%) и 7 (3,3%) чаще представлены в группе с высоким уровнем жизненного истощения. Носительство других аллелей гена *DRD4* не превышало 2% ($\chi^2=20,495$, $df=12$, $p=0,058$; см. табл. 2).

У мужчин с генотипом 2/2 гена *DRD4* достоверно чаще встречался средний уровень жизненного истощения, чем высокий, по сравнению с представителями как всех генотипов гена *DRD4* ($\chi^2=4,039$, $df=1$, $p=0,044$), так и генотипов 2/4 ($\chi^2=4,217$, $df=1$, $p=0,040$); 3/3 ($\chi^2=5,218$, $df=1$, $p=0,022$); 3/4 ($\chi^2=6,868$, $df=1$, $p=0,009$); 3/6 ($\chi^2=3,951$, $df=1$, $p=0,047$); 4/5 ($\chi^2=7,843$, $df=1$, $p=0,005$); 7/7 ($\chi^2=7,843$, $df=1$, $p=0,005$) гена *DRD4*. У носителей генотипа 2/2 гена *DRD4* чаще наблюдалось отсутствие жизненного истощения, чем его высокий уровень по сравнению с носителями генотипа 3/3 гена *DRD4* ($\chi^2=5,306$, $df=1$, $p=0,021$).

При проведении ассоциативного анализа частот аллелей полиморфизма различного числа tandemных повторов (РЧТП) гена *DRD4* у лиц с разным уровнем жизненного истощения выявлено, что у носителей аллеля 2 чаще отсутствовало жизненное истощение, чем наблюдался высокий уровень жизненного истощения, по сравнению с носителями всех аллелей ($\chi^2=6,017$, $df=1$, $p=0,014$; а также аллелей 3 ($\chi^2=8,830$, $df=1$, $p=0,003$); 4 ($\chi^2=5,466$, $df=1$, $p=0,019$); 7 ($\chi^2=5,680$, $df=1$, $p=0,017$). У носителей аллеля 2 чаще встречался средний уровень жизненного истощения, чем высокий, по сравнению с носителями всех аллелей ($\chi^2=4,651$, $df=1$, $p=0,031$); аллелей 3 ($\chi^2=8,047$, $df=1$, $p=0,005$); 4 ($\chi^2=4,064$, $df=1$, $p=0,044$). У носителей аллеля 3, напротив, чаще отмечался высокий уровень жизненного истощения, чем его отсутствие, по сравнению с носителями всех аллелей (ОШ=2,260, 95%ДИ 0,998–5,114, $\chi^2=4,003$, $df=1$, $p=0,045$); аллеля 6 (ОШ=4,836, 95%ДИ 1,368–17,094, $\chi^2=6,379$, $df=1$, $p=0,012$). У носителей аллеля 3 чаще наблюдался средний уровень жизненного истощения, чем высокий, по сравнению с носителями всех аллелей (ОШ=2,034, 95%ДИ 1,007–4,108), $\chi^2=4,056$, $df=1$, $p=0,044$) и аллеля 6 (ОШ=3,600, 95%ДИ 1,118–11,594, $\chi^2=4,889$, $df=1$, $p=0,027$). У носителей аллеля 7 чаще имелся высокий уровень жизненного истощения, чем его отсутствие, по сравнению с носителями аллеля 6 ($\chi^2=4,848$, $df=1$, $p=0,028$).

При частотном распределении генотипов полиморфизма РЧТП гена *DAT* в популяции мужчин 25–64 лет обнаружено, что чаще встречается гомозиготный генотип 10/10 (54,8% обследованных), реже — гетерозиготный генотип 9/10 (36,6%). Генотип 9/9 наблюдался в 3,7% случаев. Встречаемость остальных генотипов составила 1,7% и ниже (табл. 3).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. Частота носительства различных генотипов D4 и жизненное истощение

Генотип	Жизненное истощение					
	нет	средний уровень		высокий уровень		
	п	%	п	%	п	%
2/2	8	6,3	17	7,7	1	1,3
2/3	0	0	1	0,5	0	0
2/4	20	15,6	23	10,4	10	13,2
2/5	1	0,8	1	0,5	0	0
2/6	4	3,1	6	2,7	0	0
2/7	1	0,8	0	0	0	0
3/3	1	0,8	4	1,8	3	3,9
3/4	8	6,3	9	4,1	7	9,2
3/6	1	0,8	1	0,5	1	1,3
3/7	0	0	2	0,9	0	0
4/4	69	53,9	133	60,2	44	57,9
4/5	1	0,8	1	0,5	2	2,6
4/6	7	5,5	8	3,6	3	3,9
4/7	2	1,6	6	2,7	1	1,3
4/8	0	0	0	0	1	1,3
5/5	1	0,8	2	0,9	0	0
5/6	1	0,8	0	0	1	1,3
6/6	3	2,3	6	2,7	0	0
7/7	0	0	1	0,5	2	2,6

$$\chi^2 = 39,186, df = 36, p = 0,329$$

Алель	п	%	п	%	п	%
2	42	16,4	65	14,7	12	7,9
3	11	4,3	21	4,8	14	9,2
4	176	68,8	313	70,8	112	73,7
5	5	2	6	1,4	3	2
6	19	7,4	27	6,1	5	3,3
7	3	1,2	10	2,3	5	3,3
8	0	0	0	0	1	0,7

$$\chi^2 = 20,495, df = 12, p = 0,058$$

Схожую ситуацию выявило изучение носительства аллелей 9 (22% обследованных) и 10 (74,2%), которые встречались чаще, чем все другие аллели (см. табл. 3).

Среди носителей генотипа 9/9 *DAT* достоверно чаще отмечен высокий уровень жизненного истощения (15,2%), средний уровень жизненного истощения наблюдался в 2,3% случаев. Напротив, у носителей генотипов 9/10 и

Таблица 3. Частота генотипов и аллелей полиморфизма РЧТП гена *DAT*

Генотип	Популяция	
	п	%
8/8	4	1
9/9	15	3,7
6/10	3	0,7
8/10	1	0,2
9/10	149	36,6
10/10	223	54,8
10/11	4	1,0
10/12	1	0,2
11/11	7	1,7

Таблица 4. Распределение носителей различных генотипов *DAT* по уровню жизненного истощения

Генотип	Жизненное истощение					
	нет	средний уровень		высокий уровень		
	п	%	п	%	п	%
8/8	2	1,6	2	0,9	0	0
9/9	0	0	5	2,3	10	15,2***
6/10	1	0,8	1	0,5	1	1,5
8/10	1	0,8	0	0	0	0
9/10	49	38,3	79	37,1	21	31,8
10/10	73*	57	118	55,4	32	48,5
10/11	1	0,8	3	1,4	0	0
10/12	1	0,8	0	0	0	0
11/11	0	0	5	2,3	2	3,0

$$\chi^2 = 41,076, df = 16, p = 0,001$$

Алель	п	%	п	%	п	%
6	1	0,4	1	0,2	1	0,8
8	5	2,0	4	0,9	0	0
9	49	19,1	89	20,9	41	31,1**
10	199	77,7	319	74,9	86	65,2
11	1	0,4*	13	3,1	4	3,0
12	1	0,4	0	0	0	0

$$\chi^2 = 19,792, df = 10, p = 0,031$$

Примечание. *— $p < 0,05$; **— $p < 0,01$, ***— $p < 0,001$.

10/10 гена *DAT* чаще либо отсутствовало жизненное истощение (38,3 и 57% соответственно), либо наблюдался средний его уровень (37,1 и 55,4% соответственно), высокий уровень

регистрировался реже (31,8 и 48,5% соответственно) — $\chi^2=41,076$, $df=16$, $p=0,001$ (табл. 4). Соотношение частот аллелей 9 и 10 гена *DAT* у мужчин с разными уровнями жизненного истощения было аналогично распределению данных генотипов. Соответственно, у носителей аллеля 9 высокий уровень жизненного истощения встречался в 31,1% случаев, средний уровень — в 20,9%, а отсутствие жизненного истощения — в 19,1%. Напротив, у носителей аллеля 10 жизненное истощение отсутствовало в 77,7% наблюдений, средний уровень жизненного истощения имелся в 74,9%, а высокий — в 65,2% ($\chi^2=19,792$, $df=10$, $p=0,031$; см. табл. 4). У носителей генотипа 9/9 гена *DAT* высокий уровень жизненного истощения встречался более чем в 7,4 раза чаще, чем средний уровень, по сравнению с носителями других генотипов (95% ДИ 2,44–22,616, $\chi^2=16,238$, $df=1$, $p=0,000$), а также генотипа 9/10 (ОШ=7,5, 95%ДИ 2,320–24,398, $\chi^2=13,815$, $df=1$, $p=0,0001$) и генотипа 10/10 (ОШ=7,3, 95%ДИ 2,353–23,115, $\chi^2=14,769$, $df=1$, $p=0,0001$). Выявлены значимые ассоциации аллелей 9 и 10 гена *DAT* с жизненным истощением. Высокий уровень жизненного истощения чаще встречался у носителей аллеля 9 гена *DAT*, чем средний уровень жизненного истощения у носителей всех аллелей гена *DAT* (ОШ=1,706, 95%ДИ 1,103–2,639, $\chi^2=5,831$, $df=1$, $p=0,016$) и носителей аллеля 10 гена *DAT* (ОШ=1,709, 95%ДИ 1,101–2,653, $\chi^2=5,772$, $df=1$, $p=0,016$) и чем отсутствие жизненного истощения у носителей всех аллелей гена *DAT* (ОШ=1,903, 95%ДИ 1,175–3,084, $\chi^2=6,946$, $df=1$, $p=0,008$), носителей аллеля 10 гена *DAT* (ОШ=1,936, 95%ДИ 1,191–3,147, $\chi^2=7,224$, $df=1$, $p=0,007$).

Напротив, у носителей аллеля 10 гена *DAT* по сравнению с носителями всех других аллелей гена *DAT*, чаще встречался средний уровень жизненного истощения ($\chi^2=4,795$, $df=1$, $p=0,029$) или отсутствовало жизненное истощение ($\chi^2=7,072$, $df=1$, $p=0,008$), чем наблюдался высокий уровень жизненного истощения.

Обсуждение результатов. В представленном исследовании мы проанализировали гипотезу об ассоциативной связи между жизненным истощением и определенными полиморфными вариантами генов-кандидатов *DRD4*, *DAT*, кодирующих белки дофаминергической системы, в условиях открытой мужской популяции 25–64 лет.

Как показали результаты нашего исследования, уровень жизненного истощения у обследованных оказался довольно высоким — оно наблюдалось практически у 2/3 мужчин, причем высокий уровень жизненного истощения встречался почти у 15%. По данным зарубежных исследователей [1], жизненное истощение («необъяснимая усталость», «недостаток энергии») отмечалось у 30–55% людей перед возникновением сердечно-сосудистой катастрофы.

В открытой мужской популяции Новосибирска преобладали носители аллеля 4 гена дофаминового рецептора подтипа 4 (*DRD4*), на втором месте оказались носители генотипов с коротким аллелем 2 гена *DRD4* (6–12%). Частота носительства более длинных аллелей 6 и выше гена *DRD4* не превышала 6%. Такие результаты довольно хорошо согласуются с данными зарубежных коллег, например с проспективным эпидемиологическим исследованием рандомизированной выборки 3600 здоровых финских детей и подростков в возрасте от 3 до 18 лет. Частота полиморфизма аллелей гена *DRD4* составила: аллель 2 — 8,3%; 3 — 7,7%; 4 — 63,7%; 5 — 4,3%; 6 — 0% и 7 — 15,7%. У одного участника был аллель

с 8 tandemными поворотами [34]. Эти данные также согласуются с результатами других исследований [35, 36].

При изучении частоты определенных полиморфных вариантов генов-кандидатов *DRD4* у лиц с разным уровнем жизненного истощения была установлена некая тенденция: с увеличением количества tandemных поворотов РЧТП гена *DRD4* рос уровень жизненного истощения. Что также было подтверждено в ходе ассоциативного анализа частот генотипов и аллелей полиморфизма РЧТП гена *DRD4* у лиц с разным уровнем жизненного истощения. У мужчин, у которых в генотипе чаще встречался аллель 2, отсутствовало жизненное истощение или встречался его средний уровень по сравнению с носителями всех других аллелей. У мужчин, носителей генотипа 7/7, напротив, чаще наблюдался высокий уровень жизненного истощения.

Согласно современным представлениям, система нейронов, использующих в качестве медиатора дофамин, связана с обеспечением подкрепления, или «наград». Нехватка дофамина оборачивается истощением нервной системы, а его повышенный уровень вызывает манию и симптомы, сходные с шизофренией [37–39]. Поступая в синаптическую щель, дофамин связывается с несколькими белками-рецепторами. Показано, что у людей с длинной формой гена *DRD4* (число повторов 7 и больше) снижено сродство дофамина к рецептору и уменьшено количества рецепторов. Эти индивиды менее чувствительны к дофамину, поэтому для получения той же самой реакции им требуется большая стимуляция, чем людям с короткой формой гена [40–42].

Одним из важнейших функциональных белков дофаминергической системы является ДА — транспортный белок (*DAT*), который отвечает за обратный захват медиатора пресинаптической терминалью. Ген, кодирующий человеческий *DAT*, был впервые клонирован в 1992 г. Особое внимание исследователей привлек 40-нуклеотидный повтор в нетранслируемой области гена. Число таких повторов может колебаться от 3 до 11 [43].

В изучаемой популяции преобладал генотип 10/10 гена *DAT* — он выявлен более чем у 50% мужчин, на втором месте находился генотип 9/10 — чуть более 36% и, наконец, генотип 9/9 встречался у 3,7%. Встречаемость остальных генотипов была ниже 1,7%.

Наши результаты согласуются с данными литературы. От 60 до 93% людей во всех изученных популяциях имели ген *DAT* с 10 повторами. У 4,2–39% обследованных встречался аллель гена *DAT* с 9 повторами. Остальные варианты аллелей гена *DAT* встречались во всех популяциях менее чем в 3% случаев [44].

В нашем исследовании у носителей генотипов 9/10 и 10/10 гена *DAT* чаще отсутствовало жизненное истощение или наблюдался средний уровень жизненного истощения. Напротив, у носителей гомозиготного генотипа 9/9 гена *DAT* чаще регистрировался высокий уровень жизненного истощения. Соотношение частот аллелей 9 и 10 гена *DAT* у мужчин с разными уровнями жизненного истощения аналогично распределению данных генотипов.

Результаты ассоциативного анализа показали, что относительный шанс развития высокого уровня жизненного истощения более чем в 7 раз выше у носителей генотипа 9/9 гена *DAT* по сравнению с носителями всех других генотипов этого гена. У носителей аллеля 9 гена *DAT* высокий уровень жизненного истощения встречался в 1,7 раза чаще, чем сред-

ний, и в 1,9 раза чаще, чем его отсутствие, по сравнению с носителями всех других аллелей. У носителей аллеля 10 чаще отмечался средний уровень жизненного истощения.

Полиморфизм РЧТП гена *DAT* может быть ассоциирован с некоторыми патологическими состояниями человека, в патогенезе которых основную роль играют нарушения в дофаминергической системе головного мозга. Возможно, что у лиц с коротким вариантом гена *DAT* в геноме обратный захват дофамина изменен, в результате чего формируется адиктивное поведение. Рядом авторов была обнаружена достоверно повышенная частота носительства аллеля с 9 повторами у лиц с более тяжелым похмельным синдромом [45], частое формирование никотиновой зависимости [46, 47] и прием кокаина [48].

Таким образом, уровень жизненного истощения у мужчин 25–64 лет, проживающих в Новосибирске, составил 67%. В открытой популяции мужчин наиболее часто встречается полиморфизм гена *DRD4* — генотип 4/4 (57,9%), на втором месте носительство генотипа, содержащего короткий аллель 2 (14%), затем — носительство длинных аллелей от 6 и выше (6%). В изучаемой популяции преобладал гомозиготный генотип 10/10 гена *DAT* (54,8%), генотипы 9/10 (36,6%), 9/9 (3,7%). С высоким уровнем жизненного истощения достоверно ассоциирован генотип, содержащий аллель 7 гена дофаминового рецептора подтипа 4 (*DRD4*) и генотип 9/9 РЧТП гена дофамин-транспортного белка *DAT*.

ЛИТЕРАТУРА

- Appels A., Mulder P. Excess fatigue as a precursor of myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988;9:758–64.
- Kuller L.H. Prodromata of sudden death and myocardial infarction. *Adv Cardiol* 1978;25:61–72.
- Rissanen V., Romo M., Siltanen P. Premonitory symptoms and stress factors preceding sudden death from ischaemic heart disease. *Acta Med Scand* 1978;204:389–96.
- Alonzo A., Simon A., Feinleib M. Prodromata of myocardial infarction and sudden death. *Circulation* 1975;52:1056–62.
- Fraser G.E. Sudden Death in Auckland. *Austr NZJ Med* 1978;8:490–9.
- Kinlen L.J. Incidence and presentation of myocardial infarction in an English community. *Br Heart J* 1973;35:616–22.
- Brown G.W., Harris T.O., Eales M.J. Aetiology of anxiety and depressive disorders in an inner-city population. 2. Comorbidity and adversity. *Psychol Med* 1993;23:155–65.
- Kendler K.S., Walters E.E., Kessler R.C. The prediction of length of major depressive episodes: results from an epidemiological sample of female twins. *Psychol Med* 1997;27:107–17.
- Kessler R.C. The effects of stressful life events on depression. *Annu Rev Psychol* 1997;48:191–214.
- Kaprio J., Koskenvuo M., Langinvainio H. et al. Social and genetic influences on drinking patterns of adult men: a study of 5638 Finnish twin brothers. *Alcohol* 1987;1(Suppl.):373–7.
- Li J., Precht D.H., Mortensen P.B. et al. Mortality in parents after death of a child in Denmark: a nationwide follow-up study. *Lancet* 2003;361:363–7.
- Cohen S., Tyrrell D.A., Smith A.P. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 1991;325:606–12.
- Kivimäki M., Vahtera J., Elovainio M. et al. Death or illness of a family member, violence, interpersonal conflict, and financial difficulties as predictors of sickness absence: longitudinal cohort study on psychological and behavioral links. *Psychosom Med* 2002;64:817–25.
- Kivimäki M., Vahtera J., Pentti J. et al. Factors underlying the effect of organisational downsizing on health of employees: longitudinal cohort study. *BMJ* 2000;320:971–5.
- Jose B.S., van Oers H.A., van de Mheen H.D. et al. Stressors and alcohol consumption. *Alcohol* 2000;35:307–12.
- Goldstein B.I., Abela J.R., Buchanan G.M. et al. Attributional style and life events: a diathesis-stress theory of alcohol consumption. *Psychol Rep* 2000;87:949–55.
- Kivimäki M., Elovainio M., Kokko K. et al. Hostility, unemployment and health status: testing three theoretical models. *Soc Sci Med* 2003;56:2139–52.
- Elovainio M., Jokela M., Kivimäki M. et al. Genetic Variants in the *DRD2* Gene Moderate the Relationship Between Stressful Life Events and Depressive Symptoms in Adults: Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychosomatic Med* 2007;69:391–5.
- Pani L., Porcella A., Gessa G.L. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Mol Psychiatry* 2000;5:14–21.
- Paes de Sousa M., Tropa J. Evaluation of the efficacy of amineptine in a population of 1,229 depressed patients: results of a multicenter study carried out by 135 general practitioners. *Clin Neuropharmacol* 1989;12(Suppl. 2):S77–S86.
- Baron M. Manic-depression genes and the new millennium: poised for discovery. *Mol Psychiatry* 2002;7:342–58.
- Morley K.I., Hall W.D., Carter L. Genetic screening for susceptibility to depression: can we and should we? *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:73–80.
- Souery D., Lipp O., Mahieu B. et al. Association study of bipolar disorder with candidate genes involved in catecholamine neurotransmission: *DRD2*, *DRD3*, *DAT1*, and *TH* genes. *Am J Med Genet* 1996;67:551–5.
- Stober G., Jatzke S., Heils A. et al. Insertion/deletion variant (–141C Ins/Del) in the 5' regulatory region of the dopamine *D2* receptor gene: lack of association with schizophrenia and bipolar affective disorder. Short communication. *J Neural Transm* 1998;105:101–9.
- WHO Proposal for the Multinational Monitoring of Trends in cardiovascular disease. Geneva, 1985.
- WHO MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1988.
- WHO MONICA Project prepared by Kuulasmaa K. et al. Baseline population survey data book. MONICA Memo 178 A. Helsinki, 1990.
- Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома. Под ред. К. Дейвиса. Пер. с англ. М.: Мир, 1990;58–94.
- Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984;357 с.
- Nanko S., Hattori M., Ikeda K. et al. Dopamine *D4* receptor polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 1993;341:689–90.
- Mitchell R.J., Howlett S., Earl L. et al. Distribution of the 3' VNTR polymorphism in the human dopamine transporter gene in world populations. *Human Biology* 2000;72(2):295–304.
- SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Пер. с нем. А. Бююль, П. Цёфель. СПб.: DiaSoft ЮП, 2002;608 с.
- Glantz C. Biomedical statistics. Transl. From eng. M.: Praktika, 1998;459 с.
- Keltikangas-Järvinen L., Elovainio M., Kivimäki M. et al. Association Between the Type 4 Dopamine Receptor Gene Polymorphism and Novelty Seeking. *Psychosom Med* 2003;65:471–6.
- Herbst J.H., Zonderman A.B., McCrae R.R. et al. Do the dimensions of the temperament and character inventory map a simple genetic architecture? Evidence from molecular genetics and factor analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1285–90.
- Ekelund J., Lichtermann D., Järvelin M.-R. et al. Association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene in a large Finnish cohort sample. *Am J Psychiatry* 1999;156:1453–5.

37. Lahti R.A., Lahti A.C. Images in neuroscience. Clinical genetics. V. Association of genetic and personality characteristics. *Am J Psychiatry* 1997;154(11):1496.
38. Trimble M.R. *Biological Psychiatry*. London: John Wiley and Sons, 1996.
39. Gelenter J., Kranzler H.R., Satel S.L. et al. Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia. *Neuropsychopharmacol* 1994;11(3):195—200.
40. Ebstein R.P., Nemanov L., Klotz I. et al. Additional evidence of an association between the dopamine D4 dopamine receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism and the human personality trait of novelty seeking. *Mol Psychiatry* 1997;2(6):472—7.
41. Noble E.P., Ozkaragoz T.Z., Ritchie T.L. et al. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 1998;81(3):257—67.
42. Ono Y., Manki H., Yoshimura K. et al. Association between dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 1997;74(5):501—3.
43. Vanderberg D.G., Persico M., Hawkins A.L. et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* 1992;14:1104—6.
44. Segman R.H., Cooper-Kazaz R., Macciardi F. et al. Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 2002;7(8):903—7.
45. Sander T., Harms H., Podschus J. et al. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol Psychiatry* 1997;41(3):299—304.
46. Sabol S.Z., Nelson M.L., Fisher C. et al. A genetic association for cigarette smoking behavior. *Health Psych* 1999;18:7—13.
47. Lerman C., Caporaso N.E., Audrain J. et al. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psych* 1999;18:14—20.
48. Gelenter J., Kranzler H.R., Satel S.L. et al. Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia. *Neuropsychopharmacol* 1994;11(3):195—200.

Ассоциация депрессии с полиморфизмом генов нейромедиаторной системы головного мозга в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск)

(Эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «MONICA-psychosocial»)

В.В. Гафаров^{1,2}, М.И. Воевода², Е.А. Громова^{1,2}, В.Н. Максимов², И.В. Гагулин^{1,2}
Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН¹;
УРАМН НИИ терапии СО РАМН² г. Новосибирск

Резюме. В рамках программы ВОЗ «MONICA» в 1994 г. обследована случайная репрезентативная выборка мужчин в возрасте 25–64 лет, жителей одного из районов г. Новосибирска (657 мужчин). Депрессия определялась с помощью опросника программы ВОЗ «MONICA — psychosocial». Было проведено генотипирование изучаемых полиморфизмов генов *DRD4*, *DAT*. Мужчины в открытой популяции г. Новосибирска характеризуются высоким уровнем депрессии (29%). С депрессией оказался достоверно ассоциирован генотип 4/6 гена *DRD4* и генотип 9/9 гена *DAT*. Соответственно с депрессией достоверно ассоциирован аллель 6 гена *DRD4* и аллель 9 гена *DAT*.

Ключевые слова: депрессия, гены *DRD4*, *DAT*, мужская популяция

Association of polymorphism of genes neuromediators system of the brain with depression in general population men aged 25-64 in Western Siberia mega polis (Novosibirsk city) (Epidemiological study on the WHO program “MONICA –psychosocial”)

V. Gafarov^{1,2}, M. Voevoda², E. Gromova^{1,2}, V. Maximov², I. Gagulin^{1,2}
Collaborative laboratory of Epidemiology Cardiovascular disease SB RAMS¹,
Institute of Internal medicine SB RAMS² Novosibirsk city

Summary. As part of WHO «MONICA» in 1994, surveyed a random representative sample of men aged 25-64 years, residents of one of the areas of Novosibirsk (657 men). Depression was determined using a questionnaire of the WHO program «MONICA-psychosocial». It was genotyped the investigated polymorphisms of genes *DRD4*, *DAT*. Men in the open population of Novosibirsk, high levels of depression (29%). Since depression was significantly associated genotype 4 / 6 of the *DRD4* gene and genotype 9 / 9 gene *DAT*. Accordingly, the depression significantly associated allele of the *DRD4* gene and 6 allele of the gene 9 *DAT*.

Key words: depression, genes *DRD4*, *DAT*, male population

Введение

Последние достижения биологической психиатрии включают открытия многочисленных нейрохимических, нейроэндокринных и нейроанатомических изменений при униполярной депрессии. Некоторые из этих биологических маркеров предложены в качестве важных дополнений в диагностике депрессии у людей. Одним из таких биологических маркеров является дофамин — естественный природный антидепрессант, при снижении которого ниже референтных значений развивается депрессия [3]. Поскольку дофамин не является нейропептидом, то его генетический контроль осуществляется путем регуляции пептидных элементов медиаторной системы. Таковыми являются ферменты метаболизма, переносчики медиатора и его рецепторы. К ним относятся ген дофамина рецептора *D4*, который картирован

на хромосоме 11, в районе 11p 15.5, и ген белка *DAT* (дофаминавого транспортера), он картирован на хромосоме 5p15.3, состоит из 64 тысяч пар нуклеотидов, содержит 15 экзонов и 14 интронов [9, 13]. Возможно, что за развитие депрессивного состояния у человека может отвечать группа взаимодействующих генов, благодаря совместному функционированию которых и строится база для прогрессирования психического заболевания. На эту базу накладываются и прочие факторы, такие как жизненные обстоятельства пациентов или психологические травмы, считавшиеся ранее основными причинами появления расстройств. Тем не менее пока поиск ассоциативной связи между депрессией и генами нейромедиаторных систем (*DRD4*, *DAT*) дал противоречивые результаты [14], к тому же не проводился в условиях российской популяции.

Цель

Изучить ассоциацию между генами дофаминергической системы *DRD4*, *DAT* и развитием депрессии в открытой популяции мужчин 25–64 лет мегаполиса Западной Сибири.

Материалы и методы

Изучение ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов с психосоциальными факторами проводилось на материале крупномасштабного эпидемиологического исследования, выполненного в рамках III скрининга программы ВОЗ «MONICA» (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) в 1994 г. Были обследованы мужчины в возрасте 25–64 лет, жители одного из районов г. Новосибирска. Репрезентативная выборка была сформирована согласно требованиям протокола программы «MONICA» [2] на основе избирательных списков с использованием таблицы случайных чисел. Обследованы 657 мужчин (средний возраст $44,3 \pm 0,4$ года). Отклик составил – 82,1 %. Использовался тест MONICA — MOPSY для оценки уровня депрессии [2]. Вопросы заполнялись испытуемыми самостоятельно. Методики были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола проекта «МОНИКА». Обработка материала произведена в Хельсинки (Финляндия). Контроль качества проводился в центрах контроля качества MONICA: Данди (Шотландия), Прага (Чехия), Будапешт (Венгрия). Представленные результаты признаны удовлетворительными [2].

Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов *DRD4*, *DAT* проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск). Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенол-хлороформной экстракции [1, 12]. К образцу крови (~10 мл) добавляли 5–6 объемов буфера А (10 мМ трис-НCl, pH=7.5; 10 мМ NaCl; 3 мМ $MgCl_2$) и проводили гемодиализ, растирая сгустки в гомогенизаторе Поттера. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали дважды буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-НCl, pH=8.5). После добавления SDS до 0.5 % и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали 2 часа при 65 °С, или в течение ночи при 37 °С. Депротеинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформ (1:1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора NH_4Ac до 2.5 М и 2.5 V этанола. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» в течение 10 минут, промывали 70 % этанолом и растворяли в воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование VNTR полиморфизма гена *DRD4*. Генотипирование проводили по модифицированной методике Ханко с соавторами [10]. Фрагмент ДНК гена *DRD4* (идентификационный номер в GenBank L12398), содержащий участок ДНК с вариабельным размером 96–384 п.о., амплифицировали с использованием праймеров:

5'-AGGTG-GCACG-TCGCG-CCAAG-CTGCA-3' прямой, поз. 668-692; 5'-TCTGC-GGTGG-AGTCT-GGGGT-GGGAG-3' обратный, поз. 1129-1105. Реакционная смесь для амплификации содержала 0.5–1 мкг геномной ДНК, прямой и обратный праймеры в концентрации 0.4 мкМ каждый, dNTP в концентрации 0.1 мМ каждого, 1.5 мМ $MgCl_2$, 10% диметилсульфоксид (DMSO), 0.01 % по объему Tween-20, 20 мМ $(NH_4)_2SO_4$, 75 мМ ТрисНCl (pH 9.0) и 1.25 ед. Taq полимеразы. Общий объем смеси составлял 25 мкл. ПЦР проводили на амплификаторе Eppendorf Mastercycler gradient (Eppendorf Scientific Inc., США). Условия амплификации были следующими: 4 мин при 95 °С, затем 35 циклов: 1 мин при 95 °С, 1 мин при 65 °С, 1 мин при 72 °С. Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 4 % полиакриламидном геле, в буфере, содержащем 90 мМ Трис-борат (pH 8.0) и 2 мМ ЭДТА, с последующей окраской бромистым этидием. В качестве маркера молекулярного веса использовали ДНК маркеры 100 п.н. (Сибэнзим, Россия).

Генотипирование VNTR полиморфизма гена *DAT*. Для генотипирования использовали модифицированную методику Митчела с соавторами [10]. Фрагмент ДНК гена *DAT* (идентификационный номер в GenBank M95167), содержащий участок ДНК с вариабельным размером 240–480 п.о., амплифицировали с использованием праймеров: 5'-TGTGG-TGTAG-GGAAC-GGCCT-GAG-3' прямой, поз. 2718-2740; 5'-CTTCC-TGGAG-GTCAC-GGCTC-AAGG-3' обратный, поз. 3201-3178. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала 0.5–1 мкг геномной ДНК, прямой и обратный праймеры в концентрации 0,4 мкМ каждый, dNTP в концентрации 0.4 мМ каждого, 2 мМ $MgCl_2$, 0.01% по объему Tween-20, 98 мМ бета-меркаптоэтанол, 67 мМ ТрисНCl (pH 8.8) и 1.25 ед. Taq полимеразы. Каждый из 35 циклов амплификации состоял из денатурации (0,5 мин. при 95 °С), отжига (0,5 мин. при 66 °С) и синтеза (1,5 мин при 72 °С). Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 4 % полиакриламидном геле, с последующей окраской бромистым этидием. В качестве маркера молекулярного веса использовали ДНК маркеры 100 п.н. (Сибэнзим, Россия).

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ «SPSS-11,5». Достоверность независимости факторов оценивалась по критерию χ^2 [5].

Результаты и обсуждение

Уровень депрессии в мужской популяции 25–64 лет составил 29 % (умеренная — 25,9 %, большая — 3,1 %). Частота гомозиготного генотипа 4/4 гена дофаминового рецептора 4-подтипа (*DRD4*) составила 57,9 %, с меньшей частотой встречались генотип 2/2 — 6,1 %, генотип 2/4 — 12,5 % и генотип 3/4 — 5,6 %; еще реже встречались: генотип 4/6 — 4,2 %, генотип 2/6, генотипы 4/7 и 6/6 присутствовали в равных пропорциях по 2,1 %. Частотное распределение аллелей показало, что преобладает аллель 4 у — 70,7 %, аллель 2 встре-

чалась у — 14%, аллель 6 — у 6 %. Остальные аллели составляют 0,8 % — 5,4 % (табл. 1).

У носителей генотипа 4/4 чаще всего отсутствовала депрессия — 60,5 %, чем наблюдалась — 51,9 %. У мужчин с генотипом 2/4 также чаще депрессия не наблюдалась — 14,5 %, чем встречалась — 7,8 %. Напротив, у носителей генотипа 4/6 чаще наблюдалась депрессия — у 9,3 %, чем отсутствовала — у 2 % (табл. 2). Схожая ситуация по группам с депрессией и без, в носительстве длинных и коротких аллелей гена *DRD4*. У носителей аллеля 2 и 4 чаще отсутствует депрессия — 15 % и 72,8 %, в то время как встречается у 11,6 % и 65,9 %, соответственно. У носителей длинных аллелей 6 и 7 депрессия встречается в 11,2 % и 3,1 %, а отсутствует у 3,7 % и 1,7 %, соответственно (см. табл. 2).

Среди мужчин, носителей генотипа 4/6, в сравнении с носителями всех других генотипов встречаемость депрессии была в 4,9 раза выше 95 % ДИ (1,818–13,519), чем отсутствие ($\chi^2=11,725$ df=1 $p=0,001$). В группе мужчин, носителей генотипа 4/6, чаще встречалась депрессия, чем у носителей генотипа 2/2 ($\chi^2=6,848$ df=1 $p=0,009$), генотипа 2/4 ($\chi^2=14,356$ df=1 $p=0,0001$), генотипа 3/4 ($\chi^2=4,582$ df=1 $p=0,032$) и генотипа 4/4 ($\chi^2=12,436$ df=1 $p=0,00001$). У гомозиготных носителей генотипа 6/6 также чаще наблюдалась депрессия, чем у мужчин, носителей генотипа 2/4 ($\chi^2=5,645$ df=1 $p=0,017$). У носителей аллеля 6, депрессия встречалась в 3,2 раза чаще — 95 % ДИ (1,846–5,831), чем у носителей всех других аллелей ($\chi^2=18,036$ df=1 $p=0,0001$), носителей аллеля 2 ($\chi^2=15,784$ df=1 $p=0,0001$), носителей аллеля 3 ($\chi^2=6,845$ df=1 $p=0,009$) и аллеля 4 ($\chi^2=18,103$ df=1 $p=0,0001$).

При частотном распределении генотипов полиморфизма РЧТП гена *DAT* в популяции мужчин 25–64 лет обнаружено, что чаще встречается гомозиготный генотип 10/10 — 54,8 %, реже гетерозиготный генотип 9/10 — 36,6 %. Генотип 9/9 наблюдался у 3,7 %. Встречаемость остальных генотипов была от 1,7 % и ниже. Схожая ситуация в популяции и в носительстве аллелей 9 — 22 % и 10 — 74,2 %, которые встречались чаще, чем носители всех других аллелей (табл. 3).

Среди мужчин, носителей генотипов 10/10 и 9/10, наблюдалось примерно одинаковое количество лиц с депрессией — 57,7 %, 37,9 %, и без — 56 %, 36,1 %, соответственно. У мужчин, носителей генотипа 9/9, наблюдалась тенденция преобладания лиц с депрессией — 7,8 %, чем без 2,1 % ($\chi^2=13,549$ df=8 $p=0,094$). Остальные генотипы у мужчин с депрессией и без встречаются гораздо реже и представлены в (см. табл. 4). Соотношение частоты аллелей 9 и 10 у мужчин с депрессией и без аналогично распределению данных генотипов. Соответственно у носителей аллеля 9 депрессия встречалась у 26,7 %, отсутствовала у 20,1 % а у носителей аллеля 10 депрессия встречалась у 70,7 %, отсутствовала у 75,6 % (см. табл. 4). Среди носителей гомозиготного генотипа 9/9 депрессия встречается в 3,9 раза чаще — 95 % ДИ (1,389–11,493), чем отсутствует, в сравнении с

представителями всех других генотипов ($\chi^2=7,583$ df=1 $p=0,0006$) и в 4,075 раз чаще — 95 % ДИ (1,391–11,934) в сравнении с носителями генотипа 10/10 ($\chi^2=7,477$ df=1, $p=0,006$). Были выявлены значимые ассоциации как отдельных аллелей с депрессией, так и носительство аллеля 9 повышало частоту развития депрессии в 1,4 раза 95 % ДИ (1,024–2,079) ($\chi^2=4,390$ df=1, $p=0,036$) по сравнению со всеми носителями других аллелей.

По данным National Comorbidity Study распространенность депрессии и дистимии составила 13 % и 5 % [3], что согласуется с результатами, полученными в условиях открытой популяции г. Новосибирска, в которой уровень депрессии составил 29 %, причем более чем у 3 % наблюдалась большая депрессия. Некоторые психические и эмоциональные характеристики человека связаны с полиморфизмом 3-го экзона гена нейромедиаторной системы дофамина рецептора 4-го подтипа (*DRD4*) [6] и геном дофаминавого транспортера (*DAT*) [8]. В нашей популяции преобладали носители гомозиготного генотипа 4/4 гена *DRD4* — 57,9 %. Что согласуется с литературными источниками: в популяции здорового населения наиболее распространенным является аллельный вариант с 4 повторами (*D4.4*) с частотой от 16 % до 96 %. На втором месте в популяции оказались носители генотипов с короткой аллелью 2-го гена *DRD4* — от 6 до 12 %. Чаще всего этот аллель встречается в популяциях Восточной и Южной Азии. Частота носительства более длинных аллелей 6 и выше гена *DRD4* не превышала 6 % среди обследуемых лиц. По данным мировой литературы вторым по частоте оказался вариант с 7 повторами (*D4.7*), который достаточно част в американской популяции (средняя частота — 48,3 %) [11]. У мужчин, носителей генотипов 4/4 и 2/4 гена *DRD4*, реже встречалась депрессия, в то же время у мужчин с генотипом 4/6 чаще наблюдалась депрессия, чем отсутствовала. Та же картина наблюдается при сравнении носителей коротких и длинных аллелей гена *DRD4*: наблюдалась тенденция преобладания симптомов депрессии у последних. Шанс развития депрессии оказался выше у носителей генотипа 4/6 гена *DRD4* как в сравнении со всеми другими генотипами гена *DRD4*, так и в сравнении с носителями генотипов 2/2, 2/4, 3/4 и 4/4 гена *DRD4*. Так же и у носителей гомозиготного генотипа с двумя «длинными» аллелями 6/6 депрессия наблюдалась чаще, чем у носителей «коротких» аллелей гетерозиготного генотипа 2/4 гена *DRD4*. У носителей «длинного» 6 аллеля гена *DRD4*, депрессия встречается чаще, чем у мужчин, у которых преобладают «короткие» аллели 2, 3, 4 гена *DRD4*. Возможным объяснением того, что среди мужчин с депрессией чаще встречаются лица с «длинным» аллельным вариантом гена *DRD4* является то, что у последних более низкая чувствительность рецепторов к дофамину. Как известно, дофаминергическая система, кроме регуляции психомоторных функций выполняет функции системы «вознаграждения»

нейромедиации в системе подкрепления мозга является основой склонности к депрессивным состояниям, постоянному чувству неудовлетворенности и эмоциональной нестабильности. С другой стороны, важную ключевую роль в регуляции дофаминергической нейротрансмиссии играет белок дофаминального транспортера (DAT), ген которого картирован на хромосоме 5p15.3. Полиморфизм гена DAT может быть связан с некоторыми патологическими состояниями, в патогенезе которых основную роль отводят нарушениям обмена дофамина [4, 7]. В изучаемой популяции преобладал гомозиготный генотип 10/10 гена DAT — более 50 %, реже встречался генотип 9/10 — чуть более 36 % и, наконец, на третьем месте генотип 9/9 — 3,7 %. Встречаемость остальных генотипов была ниже 1,7 %. По данным литературных источников во всех изученных популяциях наиболее представленным оказался аллель с 10 повторами (с частотой 60 %—93 %), на втором месте аллель с 9 повторами (4,2 %—39 %). В нашей популяции не наблюдалось различий по уровню депрессии среди носителей генотипов 9/10 и 10/10 гена DAT, у мужчин, носителей генотипа 9/9 гена DAT, наблюдалась незначительная тенденция преобладания лиц с депрессией, чем без нее. Аналогичная картина наблюдалась при соотношении частот аллелей 9 и 10 у мужчин — с депрессией и без. Шанс развития депрессии был выше у мужчин носителей гомозиготного генотипа 9/9 гена DAT

как в сравнении с представителями всех других генотипов гена DAT, так и генотипа 10/10 гена DAT. У носителей аллеля 9 гена DAT также шанс развития депрессии был выше, чем у носителей всех других аллелей этого гена.

Выводы

Мужчины в открытой популяции г. Новосибирска характеризуются высоким уровнем депрессии (29 %).

В открытой популяции среди мужчин наиболее часто встречаются полиморфизм гена DRD4: генотип 4/4 (57,9 %), на втором месте носители генотипа, содержащего короткий аллель 2 (14 %), носители длинных аллелей от 6 и выше (6 %).

В изучаемой популяции преобладал гомозиготный генотип 10/10 гена DAT (54,8 %), генотип 9/10 (36,6 %), генотип 9/9 (3,7 %).

В открытой популяции среди мужчин 25–64 лет с депрессией достоверно определена связь: с генотипом 4/6 гена дофаминального рецептора 4-го подтипа (DRD4) и, соответственно, «длинным» аллелем 6 гена дофаминального рецептора 4-го подтипа (DRD4); с генотипом 9/9 РЧТП гена дофамин-транспортного белка DAT и аллелем 9 гена дофамин-транспортного белка DAT.

Работа выполнена при поддержке гранта РГНФ № 11-16-54001 а/Т.

Литература

1. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. — М., Мир, 1984. С. 357.
2. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. //Анализ генома./ Под ред. К. Дейвиса./ Пер. с англ. — М., Мир, 1990. С. 58–94.
3. Dunlop B.W., Nemeroff C.B. The role of dopamine in the pathophysiology of depression // Arch Gen Psychiatry. 2007. Vol. 64. № 3. P. 327–337.
4. Gizer I., Ficks C., Waldman I.: Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. Hum. Genet. 2009. Vol. 126. № 1. P. 51–90.
5. Glantz C. Biomedical statistics. Transl. From eng. M.: Praktika; 1998. P. 459.
6. Hahn M.K., Blakely R.D. Monoamine transporter gene structure and polymorphisms in relation to psychiatric and other complex disorders. Pharmacogenomics J. 2002. Vol. 2. P. 566–80.
7. Jonsson E.G. et al. Lack of evidence for allelic association between personality traits and the dopamine D4 receptor gene polymorphisms // Am. J. Psychiatry. 1997. V. 154. № 5. P. 697–699.
8. Lahti R.A., Lahti A.C. Images in neuroscience. Clinical genetics. V. Association of genetic and personality characteristics // Am. J. Psychiatry. 1997. V. 154. № 11. P. 1496.
9. Lim L.C., Nöthen M.M., Körner J., et al. No evidence of association between dopamine D4 receptor variants and bipolar affective disorder// Am J Med Genet. 1994. Vol. 15. № 54 (3). P. 259–263.
10. Mitchell R.J., Howlett S., Earl L. et al. Distribution of the 3' VNTR polymorphism in the human dopamine transporter gene in world populations // Human Biology. 2000. Vol. 72. № 2. P. 295–304.
11. Nakatome M., Honda K., Tun Z., et al. Comparison of a hypervariable segment in the human dopamine D4 receptor (DRD4) gene between the Japanese and Mongolian populations// Nippon Hoigaku Zasshi. 1998. Vol. 52. № 2. P. 133–138.
12. Nanko S., Hattori M., Ikeda K. et al. Dopamine D4 receptor polymorphism and schizophrenia // Lancet. 1993. Vol. 341. P. 689–690.
13. Vanderberg D.G., Persico M., Hawkins A.L., et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR // Genomics. 1992. Vol. 14. P. 1104–1106.
14. WHO Proposal for the Multinational Monitoring of Trends in cardiovascular disease. — Geneva, 1985.

Таблица 1
Частоты генотипов и аллелей полиморфизма РЧТП гена D4 в популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска

Генотипы	Популяция	
	n	%
22	26	6,1
23	1	0,2
24	53	12,5
25	2	0,5
26	10	2,4
27	1	0,2
33	8	1,9
34	24	5,6
36	3	0,7
37	2	0,5
44	246	57,9
45	4	0,9
46	18	4,2
47	9	2,1
48	1	0,2
55	3	0,7
56	2	0,5
66	9	2,1
77	3	0,7
Аллели		
2	119	14
3	46	5,4
4	601	70,7
5	14	1,6
6	51	6,0
7	18	2,1
8	1	0,1

Таблица 2
Распределение носителей различных генотипов D4 и депрессия

Генотипы	НЕТ ДЕПРЕССИИ		ДЕПРЕССИЯ	
	n	%	n	%
22	19	6,4	7	5,4
23	1	0,3	0	0
24	43	14,5*	10	7,8
25	0	0	2	1,6
26	6	2,0	4	3,1
27	1	0,3	0	0
33	6	2,0	2	1,6
34	16	5,4	8	6,2
36	1	0,3	2	1,6
37	2	0,7	0	0
44	179	60,5	67	51,9
45	3	1,0	1	0,8
46	6	2,0	12	9,3**
47	5	1,7	4	3,1
48	0	0	1	0,8
55	2	0,7	1	0,8
56	1	0,3	1	0,8
66	4	0,3	5	3,9
77	1	1,4	2	1,6

$\chi^2=32,811$ df=18 p=0,018

Аллели	n	%	n	%
2	89	15	30	11,6
3	32	5,4	14	5,4
4	431	72,8	170	65,9
5	8	1,4	6	2,3
6	22	3,7	29	11,2
7	10	1,7	8	3,1
8	0	0	1	0,4

$\chi^2=24,678$ df=6 p=0,00001

Таблица 3
Частоты генотипов и аллелей полиморфизма РЧТП гена DAT в популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска

Генотипы	Популяция	
	n	%
8/8	4	1
9/9	15	3,7
6/10	3	0,7
8/10	1	0,2
9/10	149	36,6
10/10	223	54,8
10/11	4	1,0
10/12	1	0,2
11/11	7	1,7
Аллели		
6	3	0,4
8	9	1,1
9	179	22
10	604	74,2
11	18	2,2
12	1	0,1

Таблица 4
Распределение носителей различных генотипов DAT и депрессии

Генотипы	НЕТ ДЕПРЕССИИ		ДЕПРЕССИЯ	
	n	%	n	%
8/8	4	1,4	0	0
9/9	6	2,1	9	7,8
6/10	3	1,0	0	0
8/10	1	0,3	0	0
9/10	105	36,1	44	37,9
10/10	163	56	60	51,7
10/11	4	1,4	0	0
10/12	1	0,3	0	0
11/11	4	1,4	3	2,6

$\chi^2=13,549$ df=8 p=0,094

Аллели	n	%	n	%
6	3	0,5	0	0
8	9	1,5	0	0
9	117	20,1	62	26,7
10	440	75,6	164	70,7
11	12	2,1	6	2,6
12	1	0,2	0	0

$\chi^2=9,235$ df=5 p=0,10

Сведения об авторах

Гафаров Валерий Васильевич — профессор, д.м.н., руководитель Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии СО РАМН. E-mail: valery.gafarov@gmail.com

Воевода Михаил Иванович — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор НИИ терапии СО РАМН, руководитель лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН. E-mail: valery.gafarov@gmail.com

Громова Елена Алексеевна — к.м.н., ст. науч. сотр. Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН и лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии СО РАМН. E-mail: elena.a.gromova@gmail.com

Максимов Владимир Николаевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН. E-mail: medic11@mail.ru

Гагулин Игорь Вячеславович — ст. науч. сотр. Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН и лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИ терапии СО РАМН. E-mail: congpsy@gmail.com

УДК: 615.217

ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО (ASTRAGALUS VULPINUS WILLD) В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАЦИОННОГО СТРЕССА

М.А. Самоотруева, М.У. Сергалиева

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Астрахань, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121
E-mail: charlina_ast@mail.ru

Одной из главных задач современной фармакологии является разработка новых способов коррекции различных стресс-индуцированных состояний. Существенную роль в решении данной проблемы могут сыграть средства растительного происхождения. Интерес представляет Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus Willd*) – растение крупного рода Астрагал семейства Бобовые, произрастающий в Астраханской области. **Цель исследования** – изучение влияния экстракта травы Астрагала лисьего на психоэмоциональное состояние животных в условиях информационного стресса (ИС). **Материалы и методы.** Эксперимент был выполнен на нелинейных крысах-самцах. Все манипуляции с животными проводили согласно правилам и принципам работы с лабораторными животными. Животные были разделены на группы: 1-я группа – контрольные крысы; 2-я группа – животные, подвергавшиеся воздействию ИС в течение 20 дней; 3-я группа – животные, получавшие на протяжении 14 дней внутрижелудочно жидкий экстракт Астрагала лисьего в дозе 50 мг/кг/сут и подвергавшиеся воздействию ИС; 4-я группа – животные, получавшие препарат сравнения – фенибут в дозе 25 мг/кг в течение 14 дней на фоне ИС. Модель ИС представляла собой многоальтернативный лабиринт, в котором формировали пищедобывательные навыки. Психоэмоциональное состояние крыс изучали в «Суок-тесте» (СТ), который представляет собой комплекс нескольких классических поведенческих моделей. **Результаты и обсуждение.** Изучение поведения лабораторных животных в СТ в условиях информационной нагрузки показало формирование состояния повышенной тревожности, что проявлялось снижением двигательной и исследовательской активности белых крыс. Установлено, что экстракт Астрагала лисьего проявляет анксиолитическое и антидепрессивное действие, устраняя проявления тревожно-депрессивного состояния, развивающиеся в условиях информационного стресса. **Заключение.** Оценивая влияние экстракта Астрагала лисьего по сравнению с активностью фенибута, можно сделать вывод о том, что исследуемые средства устраняют изменения психоэмоционального состояния тревожно-депрессивного характера, демонстрируя практически сопоставимое анксиолитическое и антидепрессивное действие.

Ключевые слова: информационный стресс, Астрагал лисий, экстракт, поведение, Суок-тест, тревожно-депрессивные нарушения, анксиолитическое действие, антидепрессивное действие

STUDY OF PSYCHOMODULATING PROPERTIES OF ASTRAGALUS VULPINUS WILLD EXTRACT AGAINST THE BACKGROUND OF INFORMATIONAL OVERLOAD

M.A. Samotrueva, M.U. Sergalieva

FSBI "Astrakhan State Medical University",
121, Bakinskaya Str., Astrakhan, Russia, 414000
E-mail: charlina_ast@mail.ru

One of the main tasks of modern pharmacology is the development of new methods for correcting various stress-induced states. An essential role in solving this problem can be played by herbal medicinal products. A special interest

Для цитирования:

Самоотруева М.А., Сергалиева М.У.
ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ
ЭКСТРАКТА ТРАВЫ АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО
(ASTRAGALUS VULPINUS WILLD)
В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАЦИОННОГО СТРЕССА.
Фармация и фармакология. 2018;6(3):255-268.
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-3-255-268
© Самоотруева М.А., Сергалиева М.У., 2018

For citation:

Samotrueva M.A., Sergalieva M.U.
STUDY OF PSYCHOMODULATING PROPERTIES
OF ASTRAGALUS VULPINUS WILLD EXTRACT
AGAINST THE BACKGROUND OF INFORMATIONAL
OVERLOAD.
Pharmacy & Pharmacology. 2018;6(3):255-268. (In Russ).
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-3-255-268

is represented by *Astragalus vulpinus* Willd - a plant of a large *Astragalus* genus of the legume family (Fabaceae), growing in the Astrakhan Region. **The aim** of the study is to investigate the effect of the *Astragalus vulpinus* Willd extract on the psychoemotional state of animals against the background of informational overload (IO). **Materials and methods.** The experiment was performed on nonlinear male rats. All the manipulations with the animals were carried out according to the rules and principles of work with laboratory animals. The animals were divided into groups: Group 1 - control rats; Group 2 – the animals exposed to IO for 20 days; Group 3 – the animals treated with intragastric liquid extract of *Astragalus vulpinus* Willd in the dose of 50 mg / kg / a day for 14 days and exposed to IO; Group 4 – the animals treated with the comparative drug of Phenibut in the dose of 25 mg / kg for 14 days against the background of informational overload. The IO model was a multi-alternative labyrinth in which food-producing skills were formed. The psychoemotional state of rats was studied in the “Suok-test” (ST), which is a complex of several classical behavioral models. **Results and discussion.** The study of laboratory animals' behavior in the “Suok-test” against the background of informational overload showed the formation of the state of increased anxiety, which was manifested by a decrease in the motor and research activity of white rats. It was established that the *Astragalus vulpinus* Willd extract has an anxiolytic and antidepressant effect, eliminating manifestations of an anxiety-depressive state developing against the background of informational overload. **Conclusion.** Estimating the influence of the *Astragalus vulpinus* Willd extract in comparison with the activity of Phenibut, it can be concluded that the investigated drugs eliminate the changes in the psychoemotional state of the anxiety-depressive character, demonstrating a practically comparable anxiolytic and antidepressant effect.

Keywords: informational overload, *Astragalus vulpinus* Willd, extract, behavior, Suok test, anxiety-depressive disorders, anxiolytic effect, antidepressant effect

ВВЕДЕНИЕ. Несмотря на интенсивное изучение влияния различных видов стресс-факторов на жизнедеятельность и здоровье человека и животных, проблема стресса продолжает оставаться актуальной и является одной из доминирующих направлений теоретических и клинических исследований на протяжении многих десятилетий [1, 2, 3, 4, 5]. Одной из актуальных проблем современного общества является проблема информационного стресса. Современный темп жизни предполагает интенсивное поступление информации; человек находится в постоянном поле передачи и получения различных сведений (интернет, телевизионные передачи, социальные сети, радио, газеты, постоянное повышение профессиональных знаний и т.п.). Ежедневный большой поток информации зачастую приводит к информационной перегрузке, так называемому информационному стрессу [6, 7, 8].

На сегодняшний день особое внимание уделяется изучению факторов, вызывающих стресс, механизмов развития стресс-реакций и способов их коррекции [9]. Несмотря на то, что современные психофармакологические препараты помогают справиться с повышенной тревожностью и депрессивноподобными расстройствами, с нарушениями эмоционального фона при стрессе, следует иметь в виду и их негативные последствия для организма, проявляющиеся серьезными нежелательными побочными реакциями. Поэтому поиск путей коррекции указанных нарушений, возникающих при функциональных расстройствах центральной нервной системы, продолжает оставаться одной из важнейших задач современной фармакологии. Средства растительного происхождения, обладающие многопрофильным воздействием, могут сыграть существенную роль в решении данной проблемы [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. В качестве новых перспективных растительных источников биологически активных веществ интерес представляют растения рода Астрagal семейства Бобовых

(Fabaceae). Биологически активные соединения (флавоноиды, алкалоиды, кумарины, тритерпеновые сапонины, танины, азотсодержащие соединения, в том числе непротеиновые аминокислоты, органические кислоты, полисахариды, фенольные кислоты и их эфиры, соли глицирризиновой кислоты, различные витамины, такие как С, В, РР, Е, минеральные компоненты, эфирные масла, слизи, камеди и многое др.) растений рода Астрagal (*Astragalus*) [17, 18, 19, 20, 21, 22] обладают широким спектром воздействия на различные функциональные системы организма. Результаты многочисленных исследований показывают, что экстракты Астрagала перепончатого (*Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge), Астрagала солодколистного (*Astragalus glycyphyllos*) и Астрagала эспарцетового (*Astragalus onobrychis* L.) проявляют антигипоксическое, анксиолитическое, мембраностабилизирующее, ноотропное, антиоксидантное, антистрессорное, иммуномодулирующее, иммуностимулирующее и антимикробное действие [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. На сегодняшний день имеются литературные данные по изучению физиологической активности различных представителей рода Астрagal. Доказано, что Астрagal солодколистный (*Astragalus glycyphyllos* L.) проявляет антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий *Streptococcus pyogenes*. Экспериментально выявлено, что сухой экстракт Астрagала перепончатого (*Astragalus membranaceus* Bunge) обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом, проявляющимся в повышении активности гуморального, клеточного и макрофагального звеньев иммунитета при экспериментальной иммуносупрессии. Кроме того, показано, что изучаемое фитосредство стимулирует ориентировочно-исследовательскую активность животных, а также оказывает ноотропное и анксиолитическое действие. Исследование свойств водного экстракта травы Астрagала молочно-бело-

го (*Astragalus galactites*) показало, что настой этого растения обладает антиоксидантной активностью, способностью к защите биологического субстрата от перекисного повреждения и регуляции активности оксидазных ферментов в плазме крови. Следует подчеркнуть, что виды данного рода обладают ГАМК-ергической активностью. Об участии ГАМК-ергической системы в проявлениях его активности говорит защитное действие экстракта и отвара Астрала монгольского при судорогах, вызванных коразолом, бикукуллином и тиосемикарбазидом [31, 32, 33, 34, 35]. Интерес в качестве перспективного источника биологически активных соединений представляет Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus* Willd.) – представитель рода Астрагал, произрастающий на территории Астраханской области.

ЦЕЛЬЮ данного исследования являлась оценка влияния экстракта травы Астрагала лисьего на поведенческую активность лабораторных животных, подверженных действию информационного стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование выполнено на белых нелинейных крысах-самцах (6–8 мес), полученных из вивария лаборатории технопарка при ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет» (Россия, Астрахань). Постановка исследований с использованием лабораторных животных, содержащихся в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, соответствовала правилам, принятым «Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986), требованиям Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU), Приказу Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики» и протоколу Этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России № 8 от 24 ноября 2015 г.

Экспериментальные группы. Все животные были синхронизированы по питанию при свободном доступе к воде. Животные были разделены на группы (n=10): 1-я группа – контрольные крысы, которые получали внутрижелудочно дистиллированную воду в эквивалентном объеме в течение 14 дней; 2-я группа – животные, подвергавшиеся воздействию ИС в течение 20 дней; 3-я группа – животные, получавшие на протяжении 14 дней внутрижелудочно жидкий экстракт Астрагала лисьего в дозе 50 мг/кг/сут (данная доза экстракта соответствует безводной субстанции

и рассчитана с учетом его остаточной влажности) и подвергавшиеся воздействию ИС; 4-я группа – животные, получавшие препарат сравнения – фенибут в дозе 25 мг/кг в течение 14 дней на фоне ИС (субстанция, предоставленная ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России). Выбор препарата сравнения обусловлен представленными в научной литературе данными, доказывающими, что растения рода Астрагал обладают ГАМК-ергической активностью, лежащей в основе антистрессорного эффекта.

Объект исследования. Трава Астрагала лисьего была собрана в период активного цветения в Приволжском районе г. Астрахань (с. Татарская Башмаковка, «бэровские» бугры) и была высушена воздушно-теньевым способом. Биологически активные соединения из высушенного и измельченного сырья экстрагировали 60% раствором этилового спирта. Спирт из водно-этанольного экстракта отгоняли на ротационном испарителе Hei-VAP Value G3 (Германия).

Экспериментальная модель. С целью моделирования информационного стресса использовали многоальтернативный лабиринт, в котором формировали навыки пищедобывательного поведения [36]. Перед стрессированием в течение 23 часов проводилась пищевая депривация. Для усложнения задачи, поставленной перед крысами, структуру лабиринта меняли каждый день. Оценка психомодулирующей активности экстракта травы Астрагала лисьего проводили по результатам изучения особенностей поведения животных в «Суок-тесте» – поведенческая модель тревоги, рекомендуемая в современной психофармакологии для скрининга лекарственных препаратов, в том числе перспективных фитосредств [37].

Статистическая обработка результатов. Для статистической обработки полученных результатов применяли программы Microsoft Office Excel 2007, BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3. с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Оценка поведения стрессированных животных в СТ на фоне информационной нагрузки показала формирование состояния повышенной тревожности, что проявлялось снижением двигательной и исследовательской активности в двух отсеках теста как в светлом, так и в темном. Так, в светлом отсеке теста число посещенных сегментов уменьшилось на 58% ($p < 0,001$) (рис. 1), исследовательских «заглядываний» вниз – на 27% ($p < 0,05$) (рис. 2).

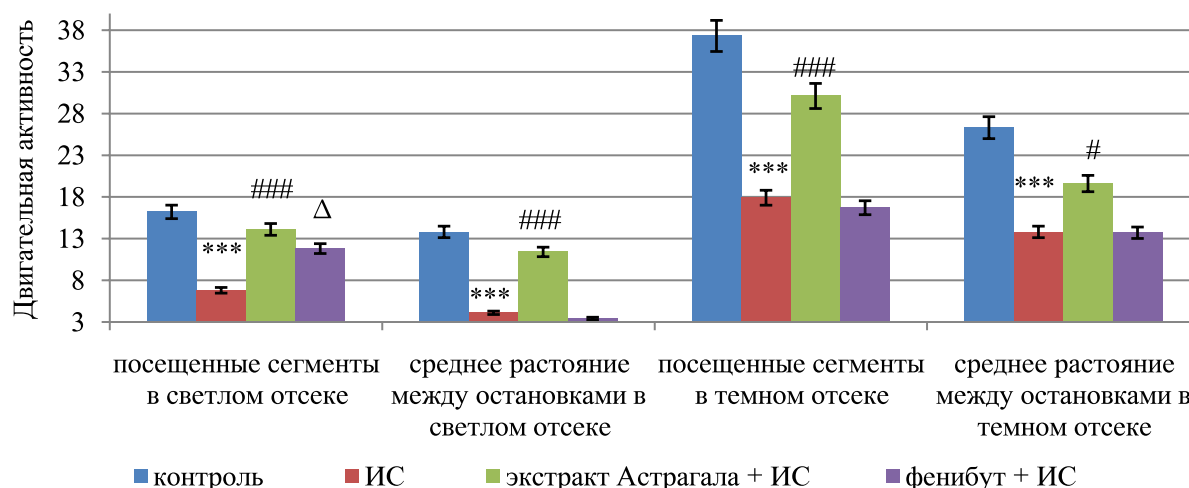


Рисунок 1 – Влияние экстракта травы Астралага лисьего на двигательную активность животных в Суок-тесте в условиях информационного стресса

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем; # и Δ – $p < 0,05$; ## и ΔΔ – $p < 0,01$; ### и ΔΔΔ – $p < 0,001$ – по сравнению со стрессированными животными

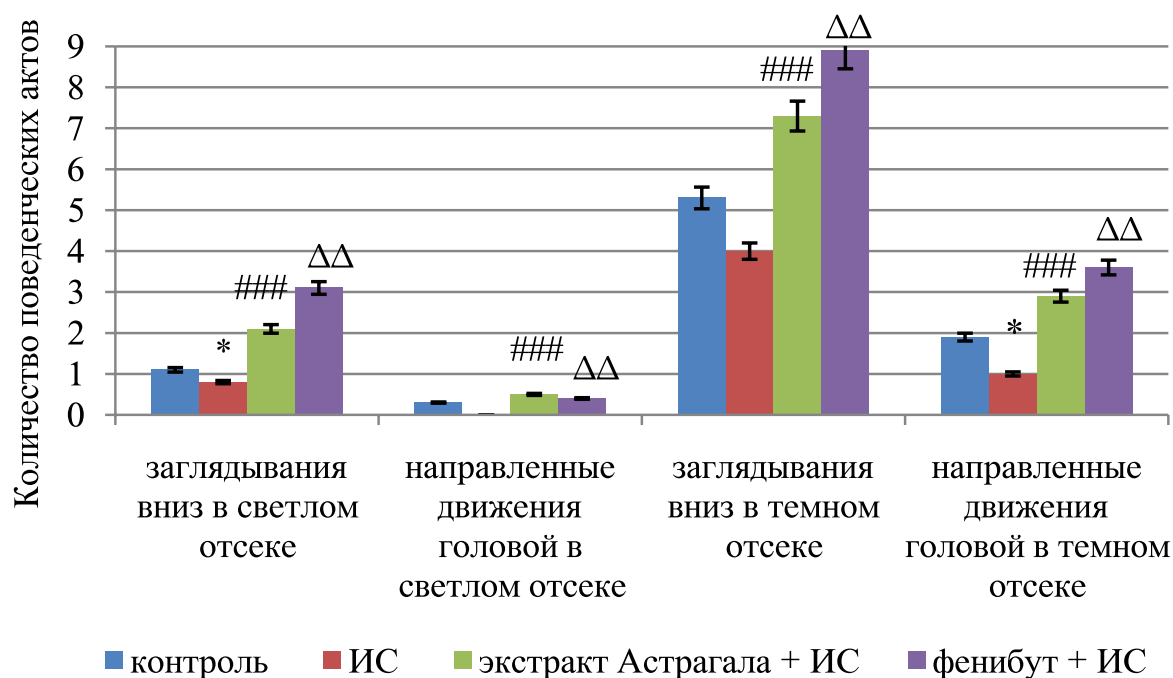


Рисунок 2 – Влияние экстракта травы Астралага лисьего на исследовательскую активность животных в Суок-тесте в условиях информационного стресса

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем; # и Δ – $p < 0,05$; ## и ΔΔ – $p < 0,01$; ### и ΔΔΔ – $p < 0,001$ – по сравнению со стрессированными животными

Кроме того, продолжительность пребывания животных, подверженных информационному воздействию, в светлой аллее теста, уменьшилась на 32%

($p < 0,05$), а время латентного периода (ЛП) выхода из центра, напротив, увеличилось на 70% по сравнению с интактными особями ($p < 0,01$) (рис. 3).

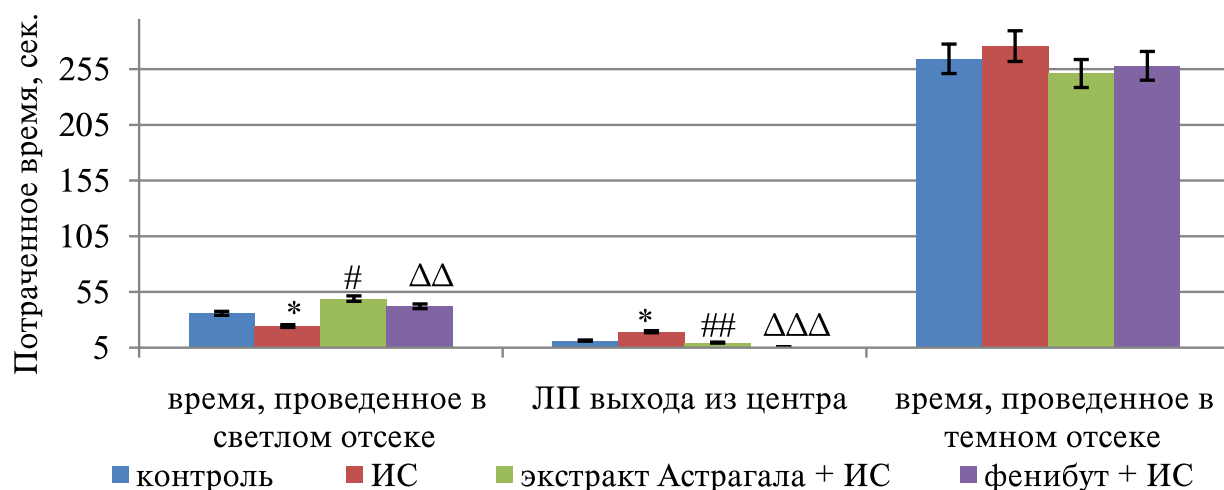


Рисунок 3 – Влияние экстракта травы Астралага лисьего на ориентировочно-исследовательскую активность животных в Суок-тесте в условиях информационного стресса

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем; # и Δ – $p < 0,05$; ## и ΔΔ – $p < 0,01$; ### и ΔΔΔ – $p < 0,001$ – по сравнению со стрессированными животными

В отличие от контрольных животных, у стрессированных крыс в светлом отсеке «Суок-теста» отмечалось увеличение частоты «соскальзывания» задних

лап в 12 раз ($p < 0,001$); числа актов кратковременного груминга – в 2 раза ($p < 0,01$); количества фекальных болюсов – в 9 раз ($p < 0,001$) (рис. 4).

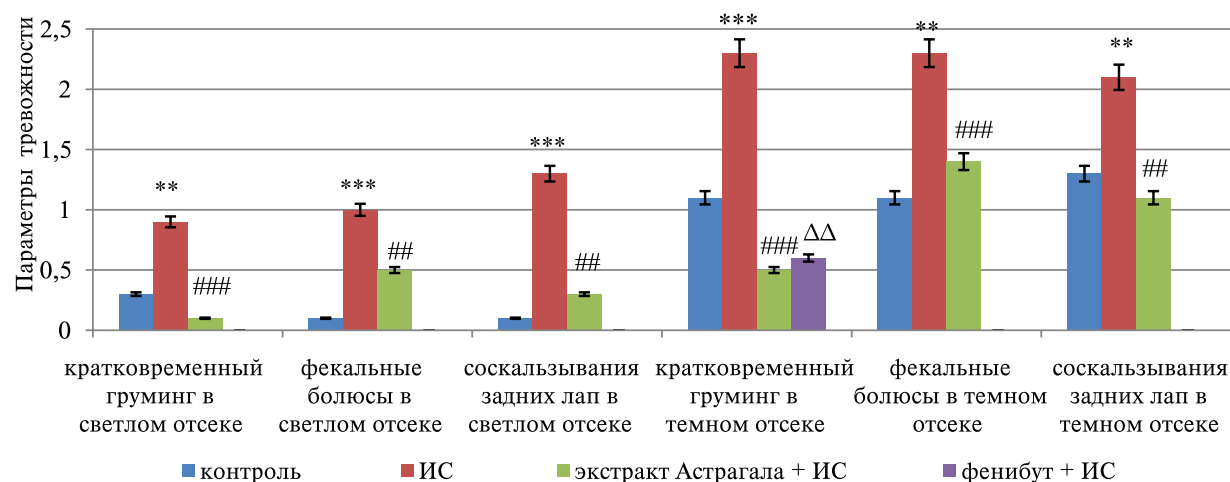


Рисунок 4 – Влияние экстракта травы Астралага лисьего на уровень тревожности животных в Суок-тесте в условиях информационного стресса

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем; # и Δ – $p < 0,05$; ## и ΔΔ – $p < 0,01$; ### и ΔΔΔ – $p < 0,001$ – по сравнению со стрессированными животными

В темном отсеке теста наблюдалось снижение количества посещенных сегментов на 52% ($p < 0,001$) (рис. 1), «заглядываний» вниз – на 24% ($p > 0,05$) и направленных движений головой – на 47% ($p < 0,05$) по отношению к группе контрольных особей (рис. 2). Следует отметить, что в отличие от контрольных животных, у стрессированных крыс в темном отсеке теста наблюдалось увеличение «соскальзываний» задних лап на 61% ($p < 0,01$), количества актов

кратковременного груминга и фекальных болюсов в среднем в 2 раза, а также был зафиксирован фризинг (рис. 4).

Оценка комплексных этологических показателей в светлом и темном отсеках теста показала, что на фоне ИС статистически значимо снизились средняя скорость, среднее расстояние между остановками, а также средняя скорость движения по сравнению с группой контроля (рис. 5).

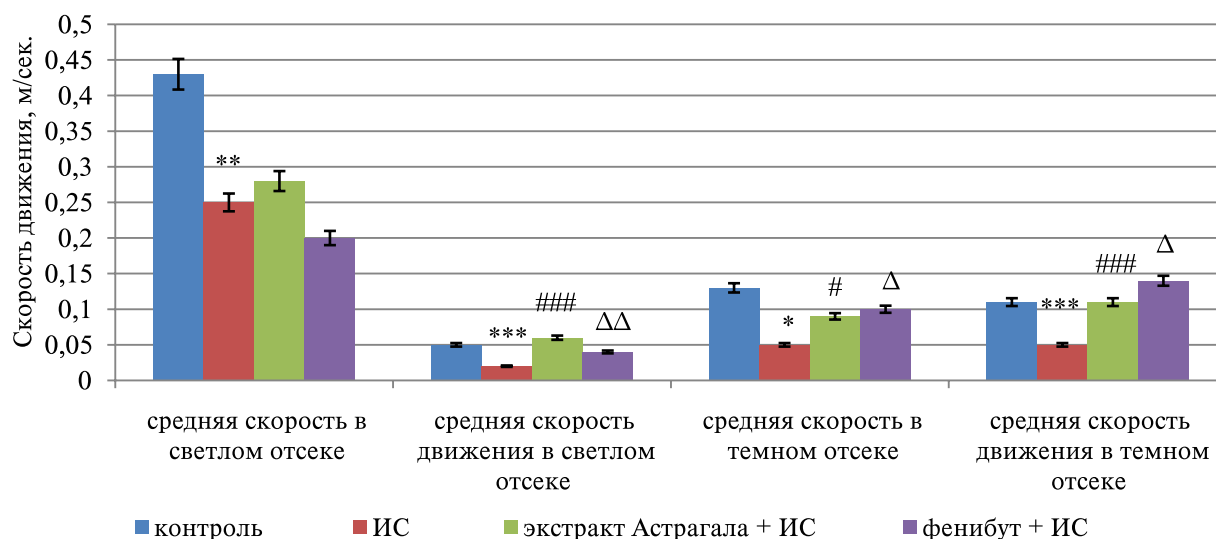


Рисунок 5 – Влияние экстракта травы Астралага лисьего на скорость движения животных в Суок-тесте в условиях информационного стресса

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем; # и Δ – $p < 0,05$; ## и ΔΔ – $p < 0,01$; ### и ΔΔΔ – $p < 0,001$ – по сравнению со стрессированными животными

Введение экстракта травы Астралага лисьего, наряду с устранением явлений повышенной тревожности, приводит к активации исследовательского и локомоторного поведения, что подтверждалось статистически значимым увеличением количества посещенных сегментов и остановок в отсеке (рис. 1), числа «заглядываний» вниз (рис. 2), переходов через центральную зону теста как в светлом, так и в темном отсеках. Кроме того, введение экстракта Астралага лисьего животным, подвергавшимся чрезмерной информационной нагрузке, привело к увеличению времени пребывания в светлой половине СТ на 90% ($p < 0,01$) и уменьшению времени ЛП выхода из центра на 51% по отношению к показателям у стрессированных особей ($p < 0,001$) (рис. 3). Следует отметить, что в светлом отсеке СТ при влиянии изучаемого экстракта сократились следующие показатели: частота «соскальзывания» задних лап на 76% ($p < 0,01$), актов кратковременного груминга – на 89% ($p < 0,001$), фекальных болюсов – на 50% ($p < 0,01$) по сравнению со стрессированными крысами. При анализе показателей поведения в темной аллее СТ у животных на фоне применения экстракта Астралага, выявлено снижение количества «соскальзываний» задних лап на 48% ($p < 0,01$), частоты актов кратковременного груминга – 78% ($p < 0,001$), числа болюсных актов – на 40% ($p < 0,001$), а также сокращение времени периодов замирания (фризинга) (рис. 4). Введение экстракта Астралага лисьего стрессирован-

ным животным привело к увеличению комплексных этологических показателей (средняя скорость, среднее расстояние между остановками и средняя скорость движения) как в светлой, так и в темной аллее теста (рис. 5). Оценивая влияние экстракта Астралага лисьего по сравнению с активностью фенибута, можно сделать вывод о том, что введение исследуемых средств приводит к устранению тревожно-депрессивных изменений психоэмоционального состояния, проявляя практически сопоставимое анксиолитическое и антидепрессивное действие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, изучение поведения крыс в «Суок-тесте» в условиях информационного воздействия показало формирование состояния повышенной тревожности, что подтверждалось снижением двигательной и исследовательской активности лабораторных животных. Комплексная оценка параметров поведения животных в «Суок-тесте» показала, что введение экстракта травы Астралага лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd) в условиях информационного стресса оказывает корригирующее влияние на психоэмоциональный статус, что проявлялось в активации ориентировочно-исследовательского компонента поведения, а также в устранении тревожно-депрессивных нарушений в поведении белых крыс, что определяет необходимость проведения дальнейших углубленных исследований спектра и механизмов фармакологической активности.

INTRODUCTION. Despite the intensive study of the influence of various types of stress factors on vital activity and human and animal healths, the stress problem continues to be relevant and has been one of the dominant trends in theoretical and clinical research for many decades [1, 2, 3, 4, 5]. One of the pressing problems of modern society is the problem of informational overload.

The tempo of modern living presupposes an intensive flow of information; a person is in a constant field of transmission and receiving various information (Internet, television programs, social networks, radio, newspapers, a constant increase in professional knowledge, etc.). A large daily flow of information often leads to informational overload, the so-called information stress [6, 7, 8].

Nowadays, a special attention is paid to the study of factors causing stress, the mechanisms of the development of stress reactions and methods for their correction [9]. In spite of the fact that modern psychopharmacological drugs help to cope with increased anxiety and depressive disorders, with emotional stress disturbances in stress, one should also bear in mind their negative consequences for the organism, which are manifested by serious undesirable side reactions.

Therefore, the search for ways to correct these disorders arising in functional disorders of the central nervous system, continues to be one of the most important tasks of modern pharmacology. Herbal medicinal products, having a multi-profile effect, can play a significant role in solving this problem [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. The plants of the *Astragalus* genus of the Legume family (Fabaceae) are of great interest as new promising plant sources of biologically active substances. Biologically active compounds (flavonoids, alkaloids, coumarins, triterpene saponins, tannins, nitrogen-containing compounds, including non-protein amino acids, organic acids, polysaccharides, phenolic acids and their esters, glycyrrhizic acid salts, various vitamins, such as C, PP, E, mineral components, essential oils, mucus, gums, etc.) of the *Astragalus* genus [17, 18, 19, 20, 21, 22] have a wide range of effects on various functional systems of the body. The results of numerous studies show that an *Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge extract, *Astragalus glycyphyllos* and *Astragalus onobrychis* L. extracts exhibit antihypoxic, anxiolytic, membrane-stabilizing, nootropic, antioxidant, antistress, immunomodulatory, immunostimulating and antimicrobial actions [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. Nowadays, there are literature data on the study of the physiological activity of various representatives of the *Astragalus* genus. It has been proved that *Astragalus glycyphyllos* L. shows antimicrobial activity against gram-positive bacteria of *Streptococcus pyogenes*. It has been experimentally revealed that the dry extract of *Astragalus membranaceus* has a pronounced immunomodulating effect, which manifests itself in the increasing activity of humoral, cellular and macrophage immunity units in experimental immunosuppression. In addition, it has been shown that the phyto-drug in question stimulates the animals' orientation and research activity, having also nootropic and anxiolytic effect. The study of the properties of an aqueous extract of *Astragalus galactites* showed that the infusion of this plant has an antioxidant activity, the ability to protect the biological substrate from peroxide damage and regulate the activity of oxidase enzymes in blood plasma. It should be emphasized that species of this genus possess GABA-ergic activity. The protective effect of the extract and decoction of *Astragalus Mongolian* on convulsions caused by corazole, bicuculline and thiosemicarbazide [31, 32, 33, 34, 35] gives evidence of the participation of the GABAergic system in manifestations of its activity. A special interest as a promising source of biologically active compounds is represented by *Astragalus vulpinus* Willd, a plant of a large *Astragalus* genus of the legume

family (Fabaceae), growing on the territory in the Astrakhan Region.

THE AIM of the study is the impact assessment of the *Astragalus vulpinus* Willd extract on the behavioral activity of laboratory animals against the background of informational overload (IO).

MATERIALS AND METHODS. The experiment was performed on nonlinear male rats (aged 6–8 mths), obtained from the vivarium of the technopark laboratory at FSBI “Astrakhan State Medical University”, Ministry of Health of Russia. The organization of the investigation with the use of laboratory animals kept under standard conditions in the vivarium of FSBI “Astrakhan State Medical University”, Ministry of Health of Russia, was carried out according to the rules adopted by the “International Convention for the Protection of Vertebrates used for Experimental and Scientific Purposes” (Strasbourg, 1986), the requirements of the Directive of the European Parliament and of the Council of the European Union for the protection of animals used for scientific purposes (2010/63 / EU), Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 199n dated 01.04.2016 “On the approval of the Rules of Laboratory Practice” and the protocol of the Ethical Committee of the Federal State Educational Establishment “Astrakhan State Medical University” of the Ministry of Health of Russia No. 8 dated November 24, 2015.

Experimental groups. All the animals were synchronized by food with free access to water. The animals were divided into groups (n=10): Group 1 – the control rats which received intragastrically distilled water in the equivalent volume for 14 days; Group 2 – the animals exposed to IO for 20 days; Group 3 – the animals treated with intragastric liquid extract of *Astragalus vulpinus* Willd in the dose of 50 mg / kg / a day (this dose of extract corresponds to anhydrous substance and is calculated taking into account its residual moisture content) for 14 days and exposed to IO; Group 4 – the animals treated with the comparative drug of Phenibut in the dose of 25 mg / kg for 14 days against the background of informational overload (the substance was provided by Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation). The choice of the comparative drug is due to the data presented in the scientific literature proving that the plants of the *Astragalus* genus have a GABA-ergic activity underlying the antistress effect.

Object of study. The herb of *Astragalus vulpinus* Willd was collected during the period of active flowering in the Volga region of Astrakhan (Tatarskaya Bashmakivka village, “Baer” hillocks) and air-shadow shrouded. Biologically active compounds from the dried and ground raw material were extracted with a 60% solution of ethyl alcohol. The alcohol from the water-ethanol extract was distilled on a rotary evaporator Hei-VAP Value G3 (Germany).

Experimental model. In order to model informational overload, a multi-alternative labyrinth was used; there the formation of food-producing skills was formed [36]. Prior to stressing, food deprivation was performed

for 23 hours. To complicate the task set before the rats, the structure of the labyrinth was changed every day. The evaluation of the psychomodulatory activity of the *Astragalus vulpinus* Willd extract was carried out on the basis of the results of studying the behavioral characteristics of the animals in Suok-test, a behavioral anxiety model recommended in modern psychopharmacology for screening medicines, including promising phyto-drugs [37].

Statistical processing of results. For statistical processing of the results obtained, Microsoft Office Excel 2007 and BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3. with the

definition of Student's t-test with the Bonferroni correction were used. The results were significant for $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION. The assessment of the behavior of stressed animals in the ST against the background of informational overload showed the formation of a state of increased anxiety, which was manifested by a decrease in motor and research activities in the two test compartments – both light and dark. So, in the light test compartment, the number of visited segments decreased by 58% ($p < 0.001$) (Fig. 1), the number of research “peeping down” decreased by 27% ($p < 0.05$) (Fig. 2).

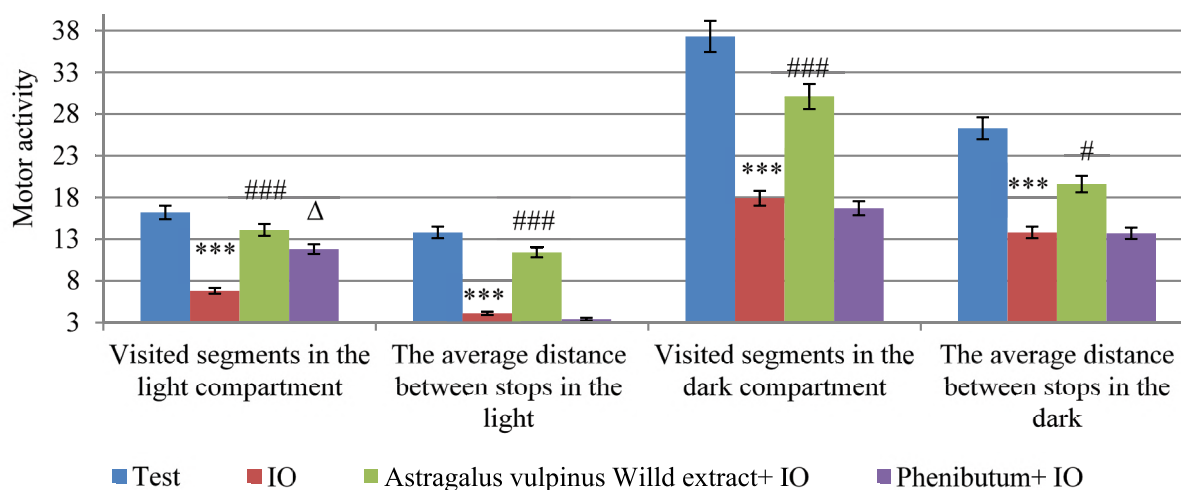


Fig. 1 – Impact of *Astragalus vulpinus* Willd extract on animals' motor activity of in Suok-test against the background of informational overload

Note: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ compared with the control; # and Δ – $p < 0.05$; ## and ΔΔ – $p < 0.01$; ### and ΔΔΔ – $p < 0.001$ – compared with stressed animals

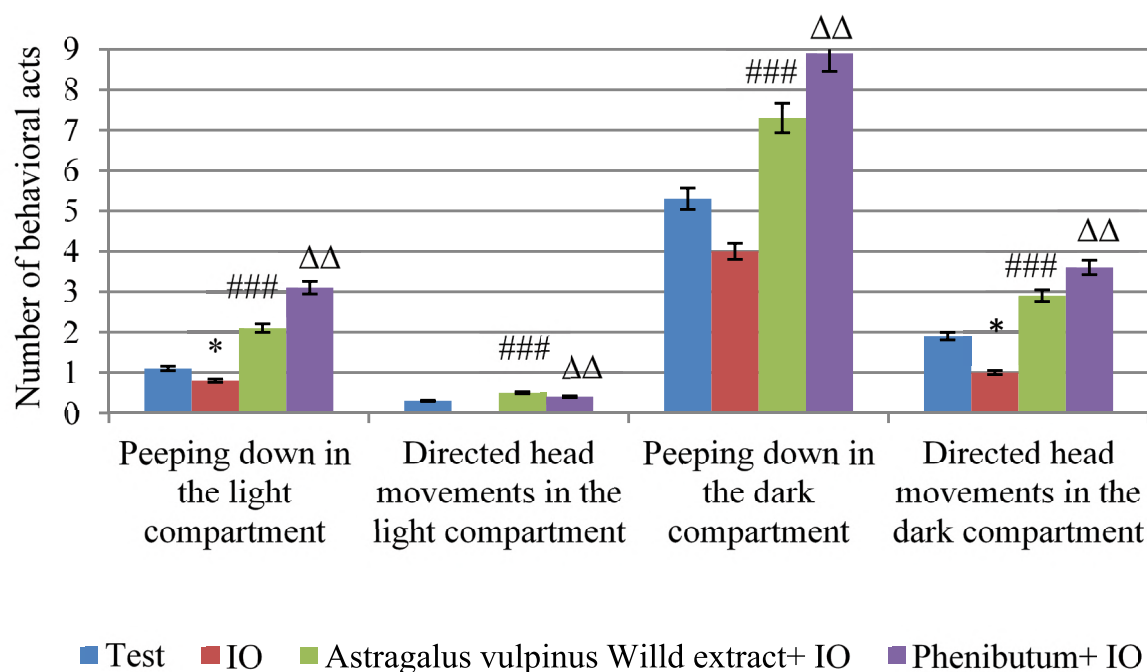


Fig. 2 – Impact of *Astragalus vulpinus* Willd extract on animals' research activity in Suok-test against the background of informational overload

Note: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ compared with the control; # and Δ – $p < 0.05$; ## and ΔΔ – $p < 0.01$; ### and ΔΔΔ – $p < 0.001$ – compared with stressed animals

In addition, the duration of the animals exposed to the informational overload in the bright alley of the test, decreased by 32% ($p < 0.05$), and the time of the latent

period (LP) of their exit from the center, in contrast, increased by 70% compared with the intact individuals ($p < 0.01$) (Fig. 3).

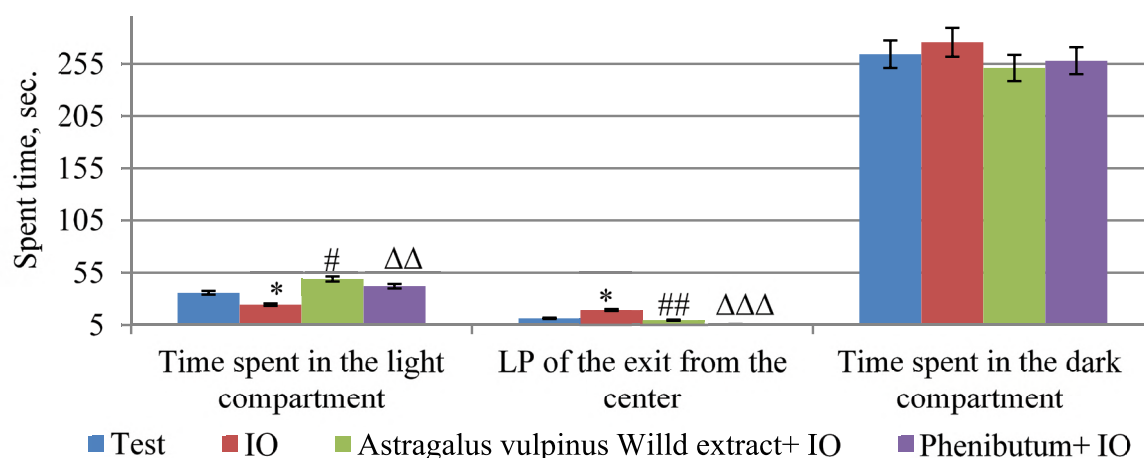


Fig. 3 – Impact of *Astragalus vulpinus* Willd extract on orienting-research activity of animals in Suok-test against the background of informational overload

Note: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ compared with the control; # and Δ – $p < 0.05$; ## and $\Delta\Delta$ – $p < 0.01$; ### and $\Delta\Delta\Delta$ – $p < 0.001$ – compared with stressed animals

In contrast to the control animals, in the group of the stressed rats in the light section of the “Suok-test” there was an increase in the frequency of “slipping” of the hind legs 12 times ($p < 0.001$); an increase in the

frequency of the number of short-term grooming acts was 2 times ($p < 0.01$); an increase in the frequency of the number of fecal boluses was 9 times ($p < 0.001$) (Fig. 4).

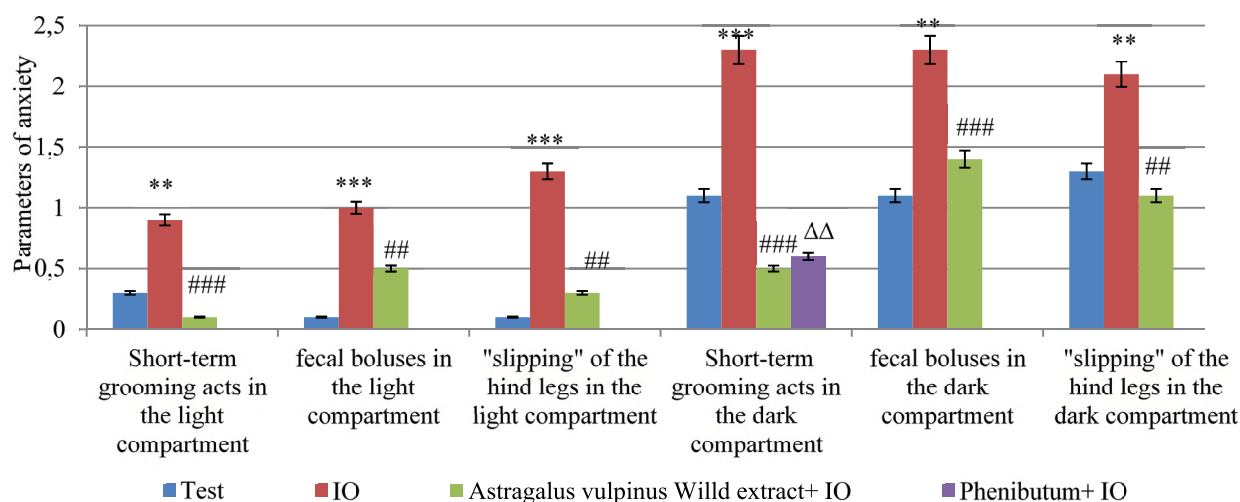


Fig. 4 – Impact of *Astragalus vulpinus* Willd extract on the anxiety level of animals in Suok-test against the background of informational overload

Note: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ compared with the control; # and Δ – $p < 0.05$; ## and $\Delta\Delta$ – $p < 0.01$; ### and $\Delta\Delta\Delta$ – $p < 0.001$ – compared with stressed animals

In the dark compartment of the test, there was a decrease in the number of visited segments by 52% ($p < 0.001$) (Fig. 1), the number of “peepings down” was decreased by 24% ($p > 0.05$) and the number of directed head movements was decreased by 47% ($p < 0.05$) in relation to the group of control individuals (Fig. 2). It should be noted that, in contrast to the control animals, in stressed rats in the dark compartment, the increase in “slipping” of the hind legs was 61% ($p < 0.01$), the num-

ber of acts of short-term grooming and fecal boluses was 2 times on average, and freezing was also detected there (Fig. 4).

The assessment of complex ethological parameters in the light and dark compartments of the test showed that against the background of the IO, the average speed, the average distance between the stops and the average speed of movements compared to the control group, significantly decreased (Fig. 5).

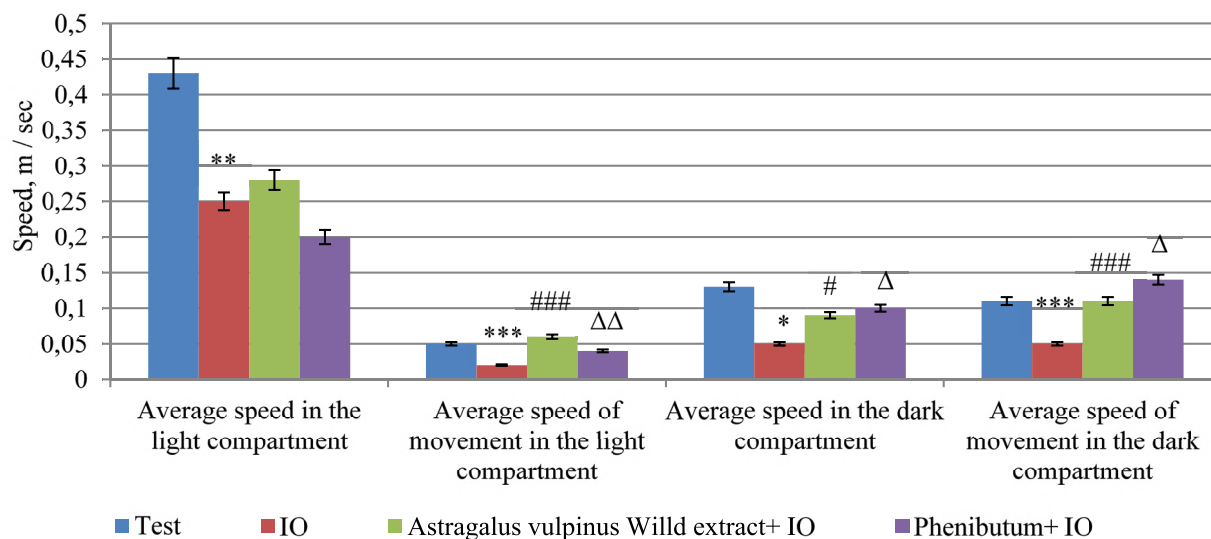


Fig. 5 – Impact of *Astragalus vulpinus* Willd extract on the speed of movement of animals in Suok-test against the background of informational overload

Note: * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ compared with the control; # and Δ – $p < 0.05$; ## and ΔΔ – $p < 0.01$; ### and ΔΔΔ – $p < 0.001$ – compared with stressed animals

The administration of *Astragalus vulpinus* Willd to the animals, alongside with the elimination of the increased anxiety phenomena, led to the activation of research and locomotor behavior, which was confirmed by a statistically significant increase in the number of visited segments and stops in the compartment (Fig. 1), the number of “peeks down” (Fig. 2), transitions through the Central test area in both light and dark compartments. In addition, the administration of *Astragalus vulpinus* Willd extract to the animals exposed to the excessive informational load, led to the increase in the residence time in the light half of ST by 90% ($p < 0.01$) and a decrease in the time of LP exit from the center by 51% relative to the indicators in the stressed individuals ($p < 0.001$) (Fig. 3). It should be noted that in the light compartment of ST, the following indices influenced by the studied extract, decreased: the frequency of “slipping” of the hind legs by 76% ($p < 0.01$), short-term grooming acts by 89% ($p < 0.001$), fecal boluses by 50% ($p < 0.01$) in comparison with the stressed rats. When analyzing behavioral indices of the animals against the background of the Astragal extract administration in the dark alley in ST, we registered a decrease in the number of “slips” of hind legs by 48% ($p < 0.01$), the frequency of short-term grooming by 78% ($p < 0.001$), a number of bolus acts by 40% ($p < 0.001$), as well as shorter fade times (freezing) (Fig. 4). The admin-

istration of *Astragalus vulpinus* Willd to the stressed animals led to the increase in complex ethological parameters (average speed, average distance between stops and average speed of movements) in both alleys of the test – light and dark (Fig. 5). Assessing the effect of *Astragalus vulpinus* Willd extract compared with the activity of Phenibutum, it can be concluded that the administration of the herbal medicinal products under study leads to the elimination of anxiety and depressive changes in the psycho-emotional state of animals, showing almost comparable anxiolytic and antidepressant effect.

CONCLUSION. Thus, the study of the behavior of rats in “Suok-test” against the background of informational overload showed the formation of a state of increased anxiety, which was confirmed by a decrease in motor and research activities of laboratory animals. Complex assessment of the behavior parameters of animals in Suok-test showed that the administration of *Astragalus vulpinus* Willd extract in against the background of informational overload has a corrective effect on the psychoemotional status, which manifested itself in the activation of the orienting-research component of behavior, as well as in the elimination of anxiety-depressive disorders in the behavior of white rats, hereby determining the necessity for further in-depth studies of the spectrum and mechanisms of pharmacological activity.

Библиографический список

1. Долгова В.И., Василенко Е.А. Социальный стресс как фактор дезадаптации личности // Современные наукоемкие технологии. 2016. № 8. С. 303–306.
2. Розанов В.А. Стресс и психическое здоровье (нейробиологические аспекты) // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23. № 1. С. 79–86.
3. Воронков А.В., Муравьева Н.А. Изучение влияния пиностробина на поведенческую активность и эмоциональный статус животных на фоне интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузок // Фармация и фармакология. 2014. № 1(2). С. 42–46.
4. Seo J.S., Wei J., Qin L., Kim Y., Yan Z., Greengard P. Cellular and molecular basis for stress-induced depression // Mol Psychiatry. 2017. Vol. 22. No. 10. P. 1440–1447. DOI: 10.1038/mp.2016.118

5. Guan S.Z., Liu J.W., Fang E.F., Ng T.B., Lian Y.L., Ge H. Chronic unpredictable mild stress impairs erythrocyte immune function and changes T-lymphocyte subsets in a rat model of stress-induced depression // *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014. Vol. 37. No. 1. P. 414–422. DOI: 10.1016/j.etap.2013.12.013
6. Медведева Н.И. Современная социальная среда как фактор и источник информационного стресса // *Вестник Северо-Кавказского федерального университета.* 2015. № 2(47). С. 235–239.
7. Доровских В.А., Баталова Т.А. Поведенческие параметры приобретенного поведения при информационно-эмоциональном стрессе у крыс на фоне применения мексидола // *Дальневосточный медицинский журнал.* 2005. Т. 1. № 3. С. 123–125.
8. Зотов М.В., Шостак В.И., Петрукович В.М. Физиологические показатели устойчивости человека к воздействию информационного стресса // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2009. № 4. С. 255–261.
9. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // *Вестник новых медицинских технологий.* 2010. Т. 17. № 1. С. 15–16.
10. Воронков А.В., Оганесян Э.Т., Андреева О.А., Дьякова И.Н., Сергеев А.С., Аджаихметова С.Л., Харченко И.И. Изучение влияния экстрактов листьев крыжовника отклоненного (*grossularia reclinata* (L.) mill.) и шелковицы красной (*morus rubra* L.) на физическую работоспособность и психоэмоциональную стабильность мышей в условиях экспериментальных перегрузок // *Фармация и фармакология.* 2015. № 5s. С. 18–24.
11. Gill M., Kinra M., Rai A., Chamallamudi M.R., Kumar N. Evaluation of antidepressant activity of methanolic extract of *Saraca asoca* bark in a chronic unpredictable mild stress model // *Neuroreport.* 2018. Vol. 29. No. 2. P. 134–140. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000944
12. Vasileva L.V., Saracheva K.E., Ivanovska M.V., Petrova A.P., Sucouglu E., Murdjeva M.A., Getova-Spasova D.P. Beneficial effect of chronic treatment with extracts from *Rhodiola Rosea* L. and *Curcuma Longa* L. on the immunoreactivity of animals subjected to a chronic mild stress model // *Folia Med (Plovdiv).* 2017. Vol. 59. No. 4. P. 443–453. DOI: 10.1515/folmed-2017-0046.
13. Ingale S.P., Kasture S.B. Protective effect of standardized extract of *Passiflora incarnata* flower in Parkinson's and Alzheimer's disease // *Anc Sci Life.* 2017. Vol. 36. No. 4. P. 200–206. DOI: 10.4103/asl.ASL_231_16
14. Lin Y.E., Chou S.T., Lin S.H., Lu K.H., Panyod S., Lai Y.S., Ho C.T., Sheen L.Y. Antidepressant-like effects of water extract of *Gastrodia elata* blume on neurotrophic regulation in a chronic social defeat stress model // *J Ethnopharmacol.* 2017. V. 215. P. 132–139. DOI: 10.1016/j.jep.2017.12.044
15. Li S., Zhou S., Yang W., Meng D. Gastro-protective effect of edible plant *Artemisia argyi* in ethanol-induced rats via normalizing inflammatory responses and oxidative stress // *J Ethnopharmacol.* 2018. V. 214. P. 207–217. DOI: 10.1016/j.jep.2017.12.023
16. Afsar T., Razak S., Batoo K.M., Khan M.R. *Acacia hydasypica* R. parker prevents doxorubicin-induced cardiac injury by attenuation of oxidative stress and structural cardiomyocyte alterations in rats // *BMC Complement Altern Med.* 2017. Vol. 17. No. 1. P. 554. DOI: 10.1186/s12906-017-2061-0
17. Козак М.Ф., Скворцова И.А. Перспективы использования астрагалов Астраханской области в качестве источника лекарственного сырья // *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке».* 2012. Т. 14. № 8. С. 181–182.
18. Гужва Н.Н. Биологически активные вещества Астрагала эспарцетного, произрастающего в Предкавказье // *Химия растительного сырья.* 2009. № 3. С. 123–132.
19. Лобанова И.Е., Чанкина О.В. Элементный состав *Astragalus glycyphyllos* // *Химия растительного сырья.* 2012. № 2. С. 93–99.
20. Bratkov V.M., Shkondrov A.M., Zdraveva P.K., Krasteva I.N. Flavonoids from the genus *Astragalus*: phytochemistry and biological activity // *Pharmacognosy Reviews.* 2016. V. 10. No. 19. P. 11–32. DOI: org/10.4103/0973-7847.176550
21. Ionkova I., Shkondrov A., Krasteva I., Ionkov T. Recent progress in phytochemistry, pharmacology and biotechnology of *Astragalus* saponins // *Phytochemistry Reviews.* 2014. V. 13. No. 2. P. 343–374. DOI: org/10.1007/s11101-014-9347-3
22. Horo I., Bedir E., Masullo M., Piacente S., Özgökçe F., Alankuş-Çalışkan Ö. Saponins from *Astragalus hareftae* (NAB.) // *Phytochemistry.* 2012. V. 84. P. 147–153. DOI: org/10.1016/j.phytochem.2012.07.015
23. Kondeva-Burdina M., Shkondrov A., Simeonova R., Vitcheva V., Krasteva I., Ionkova I. In vitro/in vivo antioxidant and hepatoprotective potential of defatted extract and flavonoids isolated from *Astragalus sprunerii* Boiss. (Fabaceae) // *Food Chem Toxicol.* 2018. V. 111. P. 631–640. DOI: 10.1016/j.fct.2017.12.020
24. Qiu L.H., Zhang B.Q., Lian M.J., Xie X.J., Chen P. Vascular protective effects of *Astragalus membranaceus* and its main constituents in rats with chronic hyperhomocysteinemia // *Exp Ther Med.* 2017. Vol. 14. No. 3. P. 2401–2407. DOI: 10.3892/etm.2017.4739
25. Chao Y.H., Wu K.H., Lin C.W., Yang S.F., Chao W.R., Peng C.T., Wu H.P. PG2, a botanically derived drug extracted from *Astragalus membranaceus*, promotes proliferation and immunosuppression of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells // *J Ethnopharmacol.* 2017. V. 207. P. 184–191. DOI: 10.1016/j.jep.2017.06.018
26. Zhao B., Zhang X., Han W., Cheng J., Qin Y. Wound healing effect of an *Astragalus membranaceus* polysaccharide and its mechanism // *Mol Med Rep.* 2017. Vol. 15. No. 6. P. 4077–4083. DOI: 10.3892/mmr.2017.6488
27. Ma Y., Liu C., Qu D., Chen Y., Huang M., Liu Y. Antibacterial evaluation of silver nanoparticles synthesized by

- polysaccharides from *Astragalus membranaceus* roots // *Biomed Pharmacother.* 2017. V. 89. P. 351–357. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.02.009
28. Xu X., Li F., Zhang X., Li P., Zhang X., Wu Z., Li D. In Vitro synergistic antioxidant activity and identification of antioxidant components from *Astragalus membranaceus* and *Paeonia lactiflora* // *PLoS ONE.* 2014. V. 9. No. 5. P. 1–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0096780
29. Vitcheva V., Simeonova R., Krasteva I., Nikolov S., Mitcheva M. Protective effects of a purified saponin mixture from *Astragalus corniculatus* Bieb., in vivo hepatotoxicity models // *Phytotherapy Research.* 2013. V. 27. No. 5. P. 731–736. DOI: org/10.1002/ptr.4785
30. Nalbantsoy A., Nesil T., Erden S., Çalıř İ., Bedir E. Adjuvant effects of *Astragalus* saponins Macrophyllosaponin B and Astragaloside VII // *Journal of Ethnopharmacology.* 2011. V. 134. No. 3. P. 897–903. DOI: org/10.1016/j.jep.2011.01.054
31. Сергалиева М.У., Мажитова М.В., Самотруева М.А. Биологическая активность экстрактов растений рода *Astragalus* // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/128-21809> (дата обращения: 28.09.2015).
32. Батоцыренова Э.Т., Шантанова Л.Н., Торопова А.А., Цыренжапова О. Д.-Д., Алексеева Э.А. Антистрессорное действие сухого экстракта астрагала перепончатого // *Вестник Бурятского государственного университета.* 2012. № SC. С. 55–59.
33. Батоцыренова Э.Т., Торопова А.А., Танхаева Л.М., Шантанова Л.Н., Алексеева Э.А. Мембраностабилизирующая и антиоксидантная активность сухого экстракта *Astragalus membranaceus* // *Вестник Бурятского государственного университета.* 2012. № 12. С. 15–18.
34. Наранцэцэг Ж., Солонго Х., Амбарга М., Чимэдрагчаа Ч. Антиоксидантный эффект водного настоя астрагала молочно-белого // *Сибирский медицинский журнал.* 2014. Т. 124. № 1. С. 103–105.
35. Торопова А.А., Лемза С.В., Ажунова Т.А., Хабаева О.В. Определение антиоксидантной активности экстракта сухого *Astragalus membranaceus* (Fisch) Bunge в ферментных тест-системах // *Вестник Бурятского государственного университета.* 2013. № 12. С. 24–27.
36. Никольская К.А., Савоненко А.В., Осипов А.И., Ещенко О.В., Карась А.Я. Информационная роль инстинкта при организации целенаправленного поведения // *Успехи современной биологии.* 1995. Т. 115. № 4. С. 390–396.
37. Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н. Экспериментальные модели поведения // *Естественные науки.* 2009. Т. 27. № 2. С. 140–152.

References

1. Dolgova VI, Vasilenko EA. Social'nyj stress kak faktor dezadaptacii lichnosti [Social stress as a factor of individual maladjustment]. *Modern high technologies.* 2016;8:303–6. Russian.
2. Rozanov VA. Stress i psichicheskoe zdorov'e (nevrobiologicheskie aspekty) [Stress and mental health (neurobiological aspects)]. *Russian Society of Psychiatrists.* 2013;23(1):79–86. Russian.
3. Voronkov AV, Murav'eva NA. Izuchenie vliyaniya pinostrobina na povedencheskuyu aktivnost' i ehmocional'nyj status zhivotnyh na fone intensivnyh fizicheskikh i psihoehmocional'nyh nagruzok [Study of pinostrobin influence on the behaviour a activity and psycho-emotional state of animals against the background of physical and psycho-emotional loads]. *Pharmacy & Pharmacology.* 2014;1(2):42–6. Russian.
4. Seo JS, Wei J, Qin L, Kim Y, Yan Z, Greengard P. Cellular and molecular basis for stress-induced depression. *Mol Psychiatry.* 2017;22(10):1440–7. DOI: 10.1038/mp.2016.118
5. Guan SZ, Liu JW, Fang EF, Ng TB, Lian YL, Ge H. Chronic unpredictable mild stress impairs erythrocyte immune function and changes T-lymphocyte subsets in a rat model of stress-induced depression. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2014;37(1):414–22. DOI: 10.1016/j.etap.2013.12.013
6. Medvedeva NI. Sovremennaya social'naya sreda kak faktor i istochnik informacionnogo stressa [Modern social environment as a factor and source of information stress]. *Bulletin of the North-Caucasian Federal University.* 2015;2(47):235–9. Russian.
7. Dorovskih VA, Batalova TA. Povedencheskie parametry priobretennogo povedeniya pri informacionno-ehmocional'nom stresse u krysa na fone primeneniya meksidola [Behavioral parameters of the acquired behavior in the information-emotional stress in rats against the background of mexidol]. *Far East Medical Journal.* 2005;1(3):123–5. Russian.
8. Zotov MV, SHostak VI, Petrukovich VM. Fiziologicheskie pokazateli ustojchivosti cheloveka k vozdejstviyu informacionnogo stressa [Physiological indicators of human resistance to the impact of information stress]. *Bulletin of St. Petersburg University.* 2009;4:255–61. Russian.
9. Morozov VN, Hadarcev AA. K sovremennoj traktovke mekhanizmov stressa [Towards a modern interpretation of the mechanisms of stress]. *Bulletin of New Medical Technologies.* 2010;17(1):15–6. Russian.
10. Voronkov AV, Oganessian ET, Andreeva OA, D'yakova IN, Sergeev AS, Adzhiahmetova SL, Harchenko II. Izuchenie vliyaniya ekstraktov list'ev kryzhovnika otklonennogo (*Grossularia reclinata* (L.) Mill.) i shelkoviczy krasnoj (*morus rubra* L.) na fizicheskuyu rabotosposobnost' i psihoehmocional'nyu stabil'nost' myshej v usloviyah eksperimental'nyh peregruzok [Study of the *Grossularia reclinata* (L.) Mill. and *Morus rubra* L. leaf extracts

- effects on the physical performance and psychoemotional stability of mice in experimental overload condition]. Pharmacy & Pharmacology. 2015;5s:18–24. Russian.
11. Gill M, Kinra M, Rai A, Chamallamudi MR, Kumar N. Evaluation of antidepressant activity of methanolic extract of *Saraca asoca* bark in a chronic unpredictable mild stress model. Neuroreport. 2018;29(2):134–40. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000944
 12. Vasileva LV, Saracheva KE, Ivanovska MV, Petrova AP, Sucouglu E, Murdjeva MA, Getova-Spasova DP. Beneficial effect of chronic treatment with extracts from *Rhodiola rosea* L. and *Curcuma longa* L. on the immunoreactivity of animals subjected to a chronic mild stress model. Folia Med (Plovdiv). 2017;59(4):443–53. DOI: 10.1515/folmed-2017-0046
 13. Ingale SP, Kasture SB. Protective effect of standardized extract of *Passiflora incarnata* flower in Parkinson's and Alzheimer's disease. Anc Sci Life. 2017;36(4):200–6. DOI: 10.4103/asl.ASL_231_16
 14. Lin YE, Chou ST, Lin SH, Lu KH, Panyod S, Lai YS, Ho CT, Sheen LY. Antidepressant-like effects of water extract of *Gastrodia elata* blume on neurotrophic regulation in a chronic social defeat stress model. J Ethnopharmacol. 2017;215:132–9. DOI: 10.1016/j.jep.2017.12.044
 15. Li S, Zhou S, Yang W, Meng D. Gastro-protective effect of edible plant *Artemisia argyi* in ethanol-induced rats via normalizing inflammatory responses and oxidative stress. J Ethnopharmacol. 2018;214:207–17. DOI: 10.1016/j.jep.2017.12.023
 16. Afsar T, Razak S, Batoo KM, Khan MR. *Acacia hydaspica* R. parker prevents doxorubicin-induced cardiac injury by attenuation of oxidative stress and structural cardiomyocyte alterations in rats. BMC Complement Altern Med. 2017;17(1):554. DOI: 10.1186/s12906-017-2061-0
 17. Kozak MF, Skvorcova IA. Perspektivy ispol'zovaniya astragalov Astrahanskoj oblasti v kachestve istochnika lekarstvennogo syr'ya [Prospects for using astragalov Astrakhan region as a source of medicinal raw materials]. Bulletin 'Health & education millennium'. 2012;14(8):181–2. Russian.
 18. Guzhva NN. Biologicheski aktivnye veshchestva Astragala ehsparetetnogo, proizrastayushchego v Predkavkaz'e [Biologically active substances *Astragalus sainfoin*, growing in Ciscaucasia]. Chemistry of plant raw material. 2009;3:123–32. Russian.
 19. Lobanova IE, Chankina OV. Ehlementnyj sostav *Astragalus glycyphyllos* [Elemental composition *Astragalus glycyphyllos*]. Chemistry of plant raw material. 2012;22:93–9. Russian.
 20. Bratkov VM, Shkondrov AM, Zdraveva PK, Krasteva IN. Flavonoids from the genus *Astragalus*: phytochemistry and biological activity. Pharmacognosy Reviews. 2016;10(19):11–32. DOI: org/10.4103/0973-7847.176550
 21. Ionkova I, Shkondrov A, Krasteva I, Ionkov T. Recent progress in phytochemistry, pharmacology and biotechnology of *Astragalus* saponins. Phytochemistry Reviews. 2014;13(2):343–74. DOI: org/10.1007/s11101-014-9347-3
 22. Horo I, Bedir E, Masullo M, Piacente S, Özgökçe F, Alankuş-Çalışkan Ö. Saponins from *Astragalus hareftae* (NAB.). Phytochemistry. 2012;84:147–53. DOI: org/10.1016/j.phytochem.2012.07.015
 23. Kondeva-Burdina M, Shkondrov A, Simeonova R, Vitcheva V, Krasteva I, Ionkova I. In vitro/in vivo antioxidant and hepatoprotective potential of defatted extract and flavonoids isolated from *Astragalus spruneri* Boiss. (Fabaceae). Food Chem Toxicol. 2018;111:631–40. DOI: 10.1016/j.fct.2017.12.020
 24. Qiu LH, Zhang BQ, Lian MJ, Xie XJ, Chen P. Vascular protective effects of *Astragalus membranaceus* and its main constituents in rats with chronic hyperhomocysteinemia. Exp Ther Med. 2017;14(3):2401–7. DOI: 10.3892/etm.2017.4739
 25. Chao YH, Wu KH, Lin CW, Yang SF, Chao WR, Peng CT, Wu HP. PG2, a botanically derived drug extracted from *Astragalus membranaceus*, promotes proliferation and immunosuppression of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. J Ethnopharmacol. 2017;207:184–91. DOI: 10.1016/j.jep.2017.06.018
 26. Zhao B, Zhang X, Han W, Cheng J, Qin Y. Wound healing effect of an *Astragalus membranaceus* polysaccharide and its mechanism. Mol Med Rep. 2017;15(6):4077–83. DOI: 10.3892/mmr.2017.6488
 27. Ma Y, Liu C, Qu D, Chen Y, Huang M, Liu Y. Antibacterial evaluation of silver nanoparticles synthesized by polysaccharides from *Astragalus membranaceus* roots. Biomed Pharmacother. 2017;89:351–7. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.02.009
 28. Xu X, Li F, Zhang X, Li P, Zhang X, Wu Z, Li D. In Vitro synergistic antioxidant activity and identification of antioxidant components from *Astragalus membranaceus* and *Paeonia lactiflora*. PLoS ONE. 2014;9(5):1–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0096780
 29. Vitcheva V, Simeonova R, Krasteva I, Nikolov S, Mitcheva M. Protective effects of a purified saponin mixture from *Astragalus corniculatus* Bieb., in vivo hepatotoxicity models. Phytotherapy Research. 2013;27(5):731–6. DOI: org/10.1002/ptr.4785
 30. Nalbantsoy A, Nesil T, Erden S, Çalış İ, Bedir E. Adjuvant effects of *Astragalus* saponins Macrophyllosaponin B and Astragaloside VII. Journal of Ethnopharmacology. 2011;134(3):897–903. DOI: org/10.1016/j.jep.2011.01.054
 31. Sergaliev MU, Mazhitova MV, Samotrueva MA. Biologicheskaya aktivnost' ehkstraktov rastenij roda *Astragalus* [Biological activity of extracts of plants of the genus *Astragalus*]. Modern problems of science and education. [Internet]. 2015;5. [cited 2015 Sep 28] Available from: <http://www.science-education.ru/128-21809> Russian.
 32. Batocynova EhT, Shantanova LN, Toropova AA, Cyrenzhapova OD-D, Alekseeva EhA. Antistressornoe dejstvie suhogo ehkstrakta astragala pereponchatogo [Anti-stress action of dry extract of *Astragalus membranaceus*]. Bulletin of Buryat State University. 2012;SC:55–9. Russian.

33. Batocyrenova EhT, Toropova AA, Tanhaeva LM, SHantanova LN, Alekseeva EhA. Membranostabiliziruyushchaya i antioksidantnaya aktivnost' suhogo ehkstrakta Astragalus membranaceus [Membranostabilizing and antioxidant activity of dry extract Astragalus membranaceus]. Bulletin of Buryat State University. 2012;12:15–8. Russian.
34. Narancehceg Zh, Solongo H, Ambarga M, CHimehdragchaa Ch. Antioksidantnyj ehffekt vodnogo nastoya astragala molochno-belogo [Antioxidant effect of water infusion astragalus milky white]. Siberian Medical Journal. 2014;124(1):103–5. Russian.
35. Toropova AA, Lemza SV, Azhunova TA, Habaeva OV. Opredelenie antioksidantnoj aktivnosti ehkstrakta suhogo Astragalus membranaceus (Fisch) Bunge v fermentnyh test-sistemah [Determination of the antioxidant activity of the extract of dry Astragalus membranaceus (Fisch) Bunge in enzyme test systems]. Bulletin of Buryat State University. 2013;12:24–7. Russian.
36. Nikol'skaya KA, Savonenko AV, Osipov AI, Eshchenko OV, Karas' AY. Informacionnaya rol' instinkta pri organizatsii celenapravlenno go povedeniya [The informational role of the instinct in organizing purposeful behavior]. Uspekhi sovremennoj biologii. 1995;115(4):390–6. Russian.
37. Samotruueva MA, Teplyj DL, Tyurenkov IN. Ehksperimental'nye modeli povedeniya [Experimental models of behavior]. Natural Sciences. 2009;27(2):140–52. Russian.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы:

Самотруева Марина Александровна – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Область научных интересов: фитохимические исследования, стандартизация лекарственного растительного сырья, исследование новых веществ природного и синтетического происхождения и их фармакологической активности. E-mail: ms1506@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5336-4455

Сергалиева Мариям Утежановна – старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Область научных интересов: фитохимические исследования, стандартизация лекарственного растительного сырья, исследование веществ природного происхождения и их фармакологической активности. E-mail: charlina_astr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9630-2913

Authors:

Samotruueva Marina Aleksandrovna – PhD (Medicine), Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, FSBI "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of Russia. Research interests: phytochemical research, standardization of medicinal plant raw materials, research of new substances of natural and synthetic origin and their pharmacological activity. E-mail: ms1506@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5336-4455

Sergaliev Mariyam Utejanovna – senior lecturer of the Department of pharmacognosy, pharmaceutical technology and biotechnology, FSBI "Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Research interests: phytochemical research, standardization of medicinal plant raw materials, the study of substances of natural origin and their pharmacological activity. E-mail: charlina_astr@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9630-2913

Поступила в редакцию: 12.04.2018

Отправлена на доработку: 20.04.2018, 20.06.2018

Принята к печати: 28.06.2018

Received: 12.04.2018

Sent back for revision: 20.04.2018, 20.06.2018

Accepted for publication: 28.06.2018

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

НЕЭФФЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВА: ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

Дутов Алексей Александрович

*д-р мед. наук, проф. кафедры химии Забайкальского Государственного Университета (г. Чита),
преподаватель Института Лабораторной Медицины (г. Москва)
672039, РФ, г. Чита, улица Александрo-Заводская, д. 30.
E-mail: dutovaa@yandex.ru*

INEFFECTIVE DRUGS: THE VIEW OF A CLINICAL PHARMACOLOGIST

Alexei Dutov

*MD, prof. Department of Chemistry of Transbaikalian State University (Chita),
Lecturer of the Institute of Laboratory Medicine (Moscow)
672039, Russia, Chita, Aleksandro-Zavodskaya Street, 30.*

АННОТАЦИЯ

В обзоре рассматриваются проблемы неэффективности/эффективности лекарств с привлечением литературных и собственных наблюдений. Большое внимание уделено проблеме плацебо-эффекта. Приводятся сведения о вкладе плацебо-эффекта в конечный фармакотерапевтический эффект антиангинальных, антидепрессивных, противосудорожных препаратов, а также валокордина и корвалола. В качестве примеров выбраны фенибут, кавинтон, иммуномодуляторы и ноотропы. Рассмотрена поучительная история создания ноотропного и транквилизирующего препарата фенибут, в основе которого лежит простая и замечательная идея структурного сходства с ГАМК. Кавинтон является не только средством для улучшения мозгового кровотока и метаболизма, но еще и обладает собственными противосудорожными свойствами, а также способностью усиливать действие традиционных противоэpileптических препаратов. При использовании иммуномодуляторов необходимо тщательно взвешивать показания к клиническому применению, поскольку "раскачка" иммунной системы не исключает в дальнейшем развития онкологической патологии. Рассматриваются проблемы и побочные реакции, возникающие при использовании пептидных препаратов и аминокислот. В частности, проблемы связанные с оценкой фармакокинетических параметров и проницаемостью через ГЭБ. Подчеркивается сложность проблемы и необходимость тщательного анализа всех доступных сведений о лекарственном препарате, прежде чем прикреплять к нему ярлык "неэффективности".

ABSTRACT

The review considers the problems of inefficiency / effectiveness of drugs with the involvement of literary and personal observations. Much attention is paid to the placebo effect. Data on the contribution of the placebo effect to the final pharmacotherapeutic effect of antianginal, antidepressant, anticonvulsants, as well as valocordin and corvalol are presented. Examples are Phenibutum, Cavinton, immunomodulators and nootropics drugs. An instructive story of the creation of a nootropic and tranquilizing drug, Phenibut, is based on a simple and remarkable idea of structural similarity with GABA. Cavinton is not only a means to improve cerebral blood flow and metabolism, but also has its own anticonvulsant properties, as well as the ability to enhance the action of traditional antiepileptic drugs. When using immunomodulators, it is necessary to carefully weigh the indications for clinical use, since the "buildup" of the immune system does not exclude the development of oncological pathology in the future. The problems and side reactions that occur when using peptide drugs and amino acids are considered. In particular, the problems associated with the assessment of pharmacokinetic parameters and permeability through the BBB. It emphasizes the complexity of the problem and the need for a thorough analysis of all available information about the medicinal product, before attaching a label of "inefficiency" to it.

Ключевые слова: неэффективные лекарства, плацебо, фенибут, кавинтон, иммуномодуляторы, ноотропы.

Keywords: ineffective drugs, placebo, phenibutum, cavinton, immunomodulators, nootropics.

Ко мне неоднократно обращались врачи с просьбой дать разъяснения по поводу "неэффективных" лекарств. Просмотрел информацию в Интернете.

Впечатление удручающее. Список неэффективных лекарств составлен кем попало и с весьма примитив-

ным анализом. Этот список "кочует" из одной публикации в другую практически без изменений, но с тенденцией к нарастанию. Ссылки идут на PubMed и Cochrane Reviews, якобы как на самые надежные источники с позиций доказательной медицины. В свое время я пытался оценить некоторые противоэpileптические препараты, опираясь на Cochrane Reviews. И ничего не понял. У меня при лечении нескольких сотен больных с использованием терапевтического мониторинга получались совсем неплохие результаты [3,4], а Cochrane Reviews доказывали с помощью мета анализа, что пользы от терапевтического мониторинга нет никакой [23]. Вот и получается, что не всегда можно доверять Cochrane Reviews.

Известный и авторитетный доктор Мясников на своем сайте приводит список лекарств с недоказанной эффективностью (111 наименований). Просто приводит и все. В общем, просмотр нескольких десятков сайтов ничего не прояснил. Доказательной базы с точки зрения профессионала никакой. Зато неэффективных лекарств — море разливанное.

Теперь о *неэффективных лекарствах* — пользы от них вроде нет. Но есть плацебо эффект, значит, польза есть? Сомневающимся и желающим поглубже ознакомиться с проблемой, могу порекомендовать монографию проф. Лапина Изяслава Петровича [8], одного из авторитетнейших психофармакологов СССР, России и не только¹.

Пр процитирую некоторые фрагменты из книги: "меня, врача, нередко спрашивают про магов, колдунов и их коллег: «Они действительно помогают?» Ожидают обычно отрицательного ответа. Удивляются ответу: «Помогают». Иногда добавляю: «И глоток воды помогает. И одно доброе слово помогает». Медикам отвечаю, добавляя: «И плацебо помогает. Еще как!».

Что такое "плацебо"? Происхождение слова относят к латинскому переводу Библии [22], где оно обозначало предмет или явление, которое нравится, приносит удовольствие (от латинского *placere* — нравиться, быть довольным). В профессиональном жаргоне, действительно, "плацебо" и "пустышка" используются как синонимы. Все, что мы знаем о кажущихся чудесами мощных плацебо-эффектах, восстает против называния плацебо пустышкой. Одним из наиболее признанных определений "плацебо" является следующее [22]: "Плацебо — любой компонент лечения, который намеренно используется ввиду его неспецифического, психологического или

психофизиологического действия или который используют ради его ожидаемого, но неизвестного больному и врачу, направленного неспецифического влияния на больного, симптом или болезнь". Несколько примеров из книги [8].

Урежение и облегчение приступов стенокардии — один из "классических" примеров положительного плацебо-эффекта. Величина плацебо-эффекта колебалась в значительных пределах, составляя в среднем 35-40%. В ряде случаев плацебо-эффект превосходил у тех же больных действие известных антиангинальных лекарств².

Антидепрессивный плацебо-эффект колеблется от 30 до 40% случаев; у больных с более короткими и менее глубокими эпизодами он может достигать 50% и быть практически неотличимым от наиболее эффективных антидепрессантов [14]. В целом, улучшение наступает на фоне плацебо у примерно одной трети депрессивных больных, в процессе приема антидепрессантов у примерно двух третей³.

Цитата из книги [8]: "ко мне неоднократно обращались пожилые люди, иногда в очень преклонном возрасте, бывшие сограждане, уже много лет живущие в США, Израиле, Германии, с просьбой прислать... валокордин и корвалол⁴, которые раньше «отлично помогали». Не принималось во внимание, что «раньше» — это двадцать и больше лет тому назад, когда они были намного моложе и здоровее, и им помогали многие лекарства, даже сравнительно «легкие». Старания родных и местных медиков убедить, что сейчас можно применить современные лекарства, которые значительно эффективнее валокордина и корвалола, оказывались тщетными, тем более, что новейшие современные препараты действительно не помогали просившим эти два «проверенных и верных» лекарства. Не имели успеха и попытки замечать валокордин комбинациями его действующих начал — фенобарбитала и этилбромизовалерианата — с добавлением мятного и хмелевого масел. Нужны были «старые» валокордин или корвалол. Когда же им доставляли «их» лекарства, они их принимали с большим удовольствием и надеждой на быстрый успех. Оба лекарства продолжали помогать, как было много-много лет тому назад".

Уже к 1991 году накопилось 14 сообщений об оценке плацебо-эффекта у 204 больных эпилепсией в процессе двойного слепого контроля эффективности противосудорожных препаратов [15]. Обнаружено, что плацебо-эффект составляет половину эффекта *противосудорожных препаратов*. У больных с

¹ Из личного общения с Изяславом Петровичем могу утверждать, что это человек исключительной честности, порядочности и доброты. К сожалению, в 2012 году Изяслав Петрович ушел из жизни.

² Безвредный и безопасный валидол тоже попал в разряд неэффективных лекарств. Однако, он способен достаточно эффективно купировать приступы стенокардии. Механизм действия: содержащийся в Валидоле ментол при сублингвальном приеме раздражает холодовые рецепторы, вызывающие рефлекторное расширение коронарных сосудов. Кроме того, валидол не вызывает такого побочного эффекта как головная боль, характерного для нитратов и потому пациенты нередко предпочитают валидол нитроглицерину.

³ На протяжении всех 30 лет с момента введения в практику первого классического антидепрессанта имипрамина, остается загадкой, почему первые признаки ослабления депрессии появляются не раньше 10-14-го дня от начала лечения. Механизм явления до сих пор неизвестен.

⁴ Их тоже включили в список неэффективных лекарств

большими припадками и кратковременной потерей сознания не обнаружили различий в эффективности препаратов и плацебо⁵.

Для анализа из обширного списка "неэффективных" препаратов, мной выбраны фенибут, кавинтон, иммуномодуляторы и ноотропы.

Фенибут

Это отечественный препарат ноотропного и транквилизирующего действия, в создании которого проф. Лапин принимал участие в начале 60-х годов. Фенибут структурно очень похож на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Далее цитирую из книги [8]: "идея о подражании ГАМК, медиатору торможения, оставалась исключительно притягательной, тем более, что лавинообразно нарастал поток информации о роли ГАМК в функциях ЦНС. ГАМК не проникает в мозг⁶. Надо исправить этот дефект. И мы поняли, что необходимо повысить проникновение ГАМК в мозг. Надо повысить ее растворимость в липидах (основной среде мозговой ткани). Был известен прием, как это сделать, и мы им воспользовались. Липидорастворимость повышается введением в молекулу фенильного кольца. Мы обратились к химикам-синтетикам с кафедры органической химии, руководимой профессором В. В. Перекалиным, Педагогического института им. А. И. Герцена с просьбой предоставить нам какое-нибудь фенильное производное ГАМК, лучше, как мы ожидали, бета-фенильное производное, то есть иметь фенильное кольцо в бета-положении ГАМК. Так был получен фенибут (сначала назывался «фенигама») — препарат принципиально нового типа действия.



Рисунок 1. Структура ГАМК и фенибута. logP – индикатор гидрофильности/липофильности. Чем он меньше или имеет отрицательные значения, тем более препарат гидрофилен и, соответственно, менее липофил. Видно, что фенибут более липофил в сравнении с ГАМК

Препарат был впервые исследован фармакологически в лаборатории психофармакологии, клинически — в отделениях Института им. В. М. Бехтерева. Здесь он получил путевку в жизнь. Фенибут проникает в мозг, и это проявляется его разнообразными центральными фармакологическими эффектами. Самым неожиданным в истории фенибута оказалось то, что он не оказывал противосудорожного действия на животных, несмотря на достижение основной цели — проникновения в мозг. Но транквилизирующее и ноотропное действие у него обнаружили. Простые, на первый взгляд, вопросы (подражание действию ГАМК, проникновение в мозг) превратились, как обычно бывает по мере расширения и углубления исследований, в сложные проблемы: спектр психофармакологической активности, соотношение мозговых структур, вовлеченных в механизм действия, экстраполяция экспериментальных данных на клинический уровень и многие другие. Самый длинный путь проделал фенибут в космос, где стал одним из основных средств аптечки космонавтов благодаря своему стабилизирующему эмоциональное состояние и ноотропному действию".

Сомневающимся рекомендую почитать отзывы практикующих врачей, их в Интернете достаточно и почти все дают ему позитивную оценку. От себя добавлю, что препарат малотоксичен, возможно, из-за структурного сходства с ГАМК – естественного тормозного медиатора в мозгу человека и потому вреда организму практически не наносит.

Кавинтон

Он тоже попал в разряд неэффективных лекарств. Поскольку я посвятил этому препарату несколько лет и, как мне кажется не зря, позволю дать некоторые пояснения. В экспериментах препарат оказывал противосудорожное действие, причем, мы использовали стандартные модели общепризнанные в мировой научной практике. Препарат эффективно защищал крыс от электрошоковых судорог, а в комбинации с традиционными антиконвульсантами кавинтон заметно усиливал их противосудорожное действие. Наиболее эффективными оказались его комбинации с фенобарбиталом и карбамазепином [7]. Основой противосудорожного эффекта кавинтона является его вмешательство в нейромедиаторный обмен. Острое (т.е. однократное) введение кавинтона вызывало достоверное повышение уровня норадреналина, серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты и ГАМК в мозгу крыс, тогда как концентрация дофамина не изменялась. При хроническом (т.е. многократном) введении эти тенденции сохранялись, за исключением серотонина, уровень которого снижался до исходных значений, уровень же его основного метаболита – 5-гидроксииндолуксусной кислоты – оставался повышенным.

⁵ Новые противоэpileптические препараты, внедренные в период с 1993 по 2000 год, не имеют никаких преимуществ перед традиционными (дифенин, карбамазепин, вальпроат) и в основном применяются как дополнение (add-on) к базовой терапии традиционными препаратами. Частота судорог под их влиянием уменьшается на 30-50%. О полном прекращении приступов речи не идет. Также как о частоте встречаемости фармакорезистентных форм заболевания, которая составляла 20-25% и с внедрением новых препаратов ничего не изменилось [19,21].

⁶ Как и большинство аминокислот, включая простейшую аминокислоту, т.е. глицин

В клинических испытаниях кавинтон (0.5-1 мг/кг) в качестве средства add-on-терапии к базовым противоэpileптическим препаратам, улучшал состояние у 38% пациентов. Надо отметить, что "противосудорожные" дозы заметно выше суточных, рекомендованных для лечения сосудистых церебральных заболеваний – 15-20 мг/сутки (для человека весом 70 кг, это 0.2-0.3 мг/кг). В тот период, а это было 25-30 лет назад, мы не имели возможности оценить фармакокинетику кавинтона, но в экспериментах мы выяснили, что помимо собственного защитного действия от судорог, кавинтон способен увеличивать концентрацию фенобарбитала в мозговой ткани примерно на 20% (экспериментальные данные) [6].

Несомненным достоинством кавинтона является его высокий терапевтический индекс и соответственно редкое развитие побочных эффектов, которые мы зарегистрировали у 2.8% больных. Один из наших пациентов, желая поскорее вылечиться от эпилепсии, принял за день 50 таблеток (250 мг) и на следующий день еще столько же. После чего пришел к нам попросить еще таблеток. Нашему изумлению не было предела, поскольку никаких побочных реакций у него не было. Этот факт обнадежил нас перед испытаниями кавинтона на новорожденных, перенесших внутричерепную мозговую травму. Потому разовая доза при в/в введении составила 1 мг/кг, а суточная 8-10 мг/кг. Оценивали как ближайшие, так отдаленные последствия включения кавинтона в схемы традиционной терапии. Особенно показательны результаты обследования детей через 1 год, когда был отмечен отчетливый превентивный эффект кавинтона в отношении судорожного синдрома. Если в контрольной группе он имелся у 4 (44%) детей, а судорожная готовность у 3 (33%), то в основной группе судорожного синдрома не было ни в одном случае, а судорожная готовность отмечена только у 1 (5%) ребенка [5]. Эти данные вошли в несколько изданий известного справочника Машковского "Лекарственные средства".

Что касается публикаций по кавинтону в PubMed, то их насчитывается 722 (наши там тоже есть) и отнюдь не все они малозначащие, как уверяют некоторые писатели из Интернета. Недавно выпустили кавинтон форте в таблетках по 10 мг. На мой взгляд, и этого мало, можно было бы по 20 или 25 мг и в такой же дозировке инъекционные формы.

Это я написал то, в чем более или менее разбираюсь, т.е. в нейрофармакологии и в чем принимал личное участие. Дальше выскажу субъективное мнение о некоторых других лекарственных препаратах.

Иммуномодуляторы

Гуморальный иммунитет реализуется с помощью В-лимфоцитов. Клеточный иммунитет реализуется с помощью фагоцитов и Т-лимфоцитов. Гуморальный ответствен за уничтожение *бактерий*. Клеточный иммунитет оказывает *противовирусное*, *противогрибковое*, *противоопухолевое действие*, надежно защищает организм от проникновения паразитов.

Именно клеточный иммунитет принимает активное участие в отторжении разных чужеродных тканей, также в разных видах аллергических реакций.

Если иммунитет активировать (вакцинами, инфекционной болезнью), то за фазой стимуляции следует гораздо более продолжительная фаза угнетения. Опасность в том, что такая периодическая "раскачка" иммунной системы имеет непредсказуемые последствия, особенно по риску развития онкологии и, особенно, в отдаленном периоде. Через много лет, когда о вмешательстве в иммунитет (фармакологические препараты, вакцинация) все давно забыли, не исключается развитие злокачественных опухолей (я неспроста выделил *противоопухолевое действие* жирным курсивом). Изучение отдаленных последствий фармакологического вмешательства в иммунную систему практически никто не исследовал и справедливости ради надо сказать, что это является необычайно трудной задачей. В соответствии со здравым смыслом, "раскачка" иммунной системы в первую очередь может осложниться *заболеваниями крови*, например, лейкозами, поскольку кровь это самая активная и постоянно обновляемая ткань и потому самая уязвимая. Потому я с большой осторожностью отношусь к фармакологической интервенции в иммунную систему.

К настоящему времени создано достаточно много препаратов (иммуносупрессоры) и вакцин для лечения онкологических больных, но однозначных и убедительных результатов пока немного. Хотя направление, несомненно, перспективное.

Пожалуй, нигде в мире нет такого разнообразия препаратов, вмешивающихся в иммунную систему – активаторы, модуляторы, супрессоры – несколько десятков наименований. Зачем такое разнообразие – непонятно. Если уж есть желание подкорректировать иммунитет, то вполне достаточно было бы 2-3 наименований, но действительно эффективных. К тому же оценить состояние иммунной системы по лабораторным показателям задача непростая (трактовка результатов сложна и неоднозначна, особенно когда оценивается много показателей). По клиническим признакам тоже не всегда удачно получается, поскольку сильно влияет субъективный фактор.

Уверяют, что *тималин*⁷ и *эпиталамин*⁸ улучшают показатели сердечнососудистой, эндокринной иммунной и нервной систем, гемостаза и метаболизма [11]. В экспериментах эти и другие пептиды увеличивали продолжительность жизни мышей на 30-40%, а у людей комбинация тималина и эпиталамина снижала уровень смертности в 4,1 раза по сравнению с контролем [11]. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о том, что тималин и эпиталамин являются высокоэффективными геропротекторами и, несомненно, должны использоваться в медицинской и социальной практике в качестве средств сохранения здоровья и профилактики возрастной патологии у лиц старше 60 лет для увеличения активного периода жизни. Результаты, конечно,

⁷ Препарат вилочковой железы

⁸ Эпиталамин — препарат полипептидной природы, выделенный из эпиталамо-эпифизарной области мозга животных

интересные, но неплохо бы подтвердить эти результаты многоцентровыми независимыми исследованиями. И уточнить вклад плацебо-эффекта.

Указанные препараты лишены побочных эффектов, как уверяют заинтересованные исследователи, но любой фармаколог знает, что не существует лекарств, полностью лишенных побочных эффектов. Мы наблюдали развитие судорожных синдромов у 8 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, получавших **кортексин**⁹ и **эпиталамин**. Причем, именно в связи с приемом этих препаратов, поскольку судороги развивались через 1-2 дня после начала терапии. Хотя заинтересованные авторы уверяют, что он обладает противосудорожным действием [12]. И в PubMed обнаружилось 3 публикации (cortexin and seizures) из России об эффективности кортексина при эпилепсии (одна экспериментальная и две клинические). Информации о проникновении кортексина и эпиталамина через ГЭБ найти не удалось.

Еще страшнее ситуация с прививками АКДС. В период с 1988 по 1998 мы наблюдали 15 детей в возрасте до 1 года в Областной Детской Клинической Больнице г. Читы. У них развились судороги, у некоторых неоднократные, в тот же или на следующий день после вакцинации. Впоследствии у 4 из 15 детей развилась настоящая эпилепсия, требующая постоянного лечения. В литературе также описаны случаи возникновения инфантильного спазма после противокоревой прививки вакциной, содержащей целые микробные клетки [20].

У меня накопилось много вопросов по пептидным препаратам: а как определяли эффективную дозу? Какие у них фармакокинетические параметры? Например, даже в учебнике биохимии под редакцией Северина приводятся данные о $t_{1/2}$ некоторых пептидов (АКТГ, инсулин и пр.). Так вот, период полувыведения в пределах 3 – 25 мин. А дальше что? Организм свободен от пептидов или куда они деваются вообще? Проходят ли через ГЭБ, кто-нибудь это исследовал и есть ли принципиальная возможность такого анализа? Как устанавливались интервалы между введениями при курсовом применении, если они должны быть сопоставимы с величиной $t_{1/2}$. Тогда получается, что их надо чуть ли непрерывно лить в организм? Потому есть определенные сомнения в ноотропных свойствах кортексина и не только. Буду благодарен, если кто-нибудь доброжелательно прояснит ситуацию.

Ноотропы

Ноотропил (пирацетам) структурно сходен с ГАМК, проходит через ГЭБ.

Хотя как проходит? Он еще более полярнее, чем ГАМК ($\log P$: -1.73)! Однако с учетом приличных дозировок – 1200-4800 мг в сутки – не исключено попадание части препарата в мозг. Другой препарат – дипептид **ноопенит** (N-phenylacetyl-L-prolyglycine ethyl ester, $\log P$: 0.54) принимают в дозах 10-30 мг, а $t_{1/2}$ его 30-60 мин. Т.е. его эффективная доза примерно в 1000 раз меньше в сравнении с пирацетамом [9].

Глицин или аминокислотная кислота ($\log P$: -1.39) через ГЭБ не проходит. Возможно, частичное проникновение при использовании больших доз сублингвально, например, при лечении ишемического инсульта [16]. Лечение глицином 1-2 г/день сопровождалось тенденцией к снижению смертности в течение 30 дней, т.е. благоприятный клинический эффект минимален. Возможно, из-за недостаточной дозы. При лечении шизофрении глицин применяли в дозах 0.4-0.8 г/кг/сутки или примерно 30-60 г/сутки. Только в этом случае уменьшалась негативная симптоматика. Критический уровень глицина в плазме необходимый для достижения терапевтического эффекта составил 600-1000 μM , что значительно выше нормальной концентрации в 200 μM [18]. Улучшить биодоступность глицина в мозг, можно путем создания его менее полярных производных. Например, N,N-дибензилглицин ($\log P$: 2.97), хорошо проходит через ГЭБ, оказывает противосудорожное действие и проявляет защитный эффект при токсическом стрессе [1]. Здесь использован тот же подход, что и при создании фенибута – получение более липофильных (менее полярных) веществ. Утверждение, что глицин эффективен в качестве вспомогательного лекарственного средства при наличии эпилептических приступов у больного, не имеет серьезных доказательств.

Пиритинол (энцефабол). По структуре пиритинол отличается от ноотропных препаратов ГАМКергической природы. Он может рассматриваться как удвоенная молекула пиридоксина, содержащая дисульфидный «мостик» (-S-S-). Но в отличие от витамина В6 (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин) обладающего противосудорожным действием, например, при пиридоксин-зависимой эпилепсии [13], среди противопоказаний к использованию пиритинола значатся склонность к судорогам и эпилепсия.

Церебролизин – интересно само название, которое дословно можно перевести как "растворяющий мозг". Его получают ферментативным гидролизом белка мозга животных. Он состоит из аминокислот (85%) и низкомолекулярных пептидов (15%). Препарат регулирует энергообмен, синтез белка в мозге и потребление кислорода, защищает нейроны от ишемических и нейротоксических повреждений [2]. Основное показание к применению – энцефалопатии различного генеза [10]. В общем, сильно похож на тималин, кортексин, эпиталамин и другие пептиды. Основной компонент церебролизина – аминокислоты, среди которых одно из доминирующих мест занимают возбуждающие – глутамат и аспартат, судорожное действие которых в доказательствах не нуждается. Наши собственные наблюдения за 13 детьми с grand mal, свидетельствуют о том, что дополнительное назначение им церебролизина, даже в условиях оптимально подобранной фармакотерапии противосудорожными препаратами, привело к учащению припадков у 11 из них. Известно, что защитная функция ГЭБ менее развита к моменту рождения и в раннем возрасте. Возможно, это и было причиной возник-

⁹ Кортексин — препарат полипептидной природы, выделенный из коры головного мозга животных

ших осложнений, даже с учетом плохой проницаемости возбуждающих нейромедиаторов: в мозгу концентрация всех аминокислот составляет 5-10% от их уровня в плазме, за исключением глутамата – его концентрация в мозгу составляет около 80% от его уровня в плазме [17].

Мне вообще непонятно, зачем такое разнообразие ноотропов, тем более, что нет никаких доказательств что они улучшают память или повышают IQ. Вот что пишет по этому поводу ИП Лапин (цитата из книги [8]): "в самом деле, какие этапы исследования проходит психотропный препарат? Сначала на лабораторных животных. Здоровых (!) животных. Потом, после требуемых законом оценок безопасности препарата на животных, он получает разрешение Фармкомитета (в США — Food and Drug Administration — FDA) на клиническое испытание. На больных (!) людях. Такой скачок — от здоровых животных к больным людям. Выпадают, по крайней мере, два звена: больные животные и здоровые люди. Трудно на здоровых лабораторных животных предсказать действие нового препарата на больного человека. Так что преклиническая психофармакология априорно имеет принципиальные ограничения. Больные животные? Модели болезней? Если многие заболевания удастся со значительными ограничениями моделировать на животных (авитаминозы, инфекционные, воспалительные, наследственные, эндокринные, онкологические, травмы и др.), то психические заболевания, "душевные болезни", то есть болезни души, как они долгое время назывались, удовлетворительно смоделировать на лабораторных животных вряд ли возможно".

Таким образом, экспериментальных моделей, с помощью которых можно тестировать потенциальные ноотропы, не существует. Да и зачем, если при-

рода уже давно создала самые эффективные ноотропы внутри нас — **тиреоидные гормоны**. Больше века назад старые профессора с успехом использовали экстракты щитовидной железы животных и сохраняли активность и память до самых преклонных лет.

Приклеить ярлык "неэффективный препарат" особого труда не составляет, особенно когда фармакологические эффекты размытые и нечеткие. И точно также его можно причислить к "эффективным" и доказать с помощью хитрых биохимических манипуляций в эксперименте (на здоровых животных) и в клинике (на больных людях). Проще когда эффекты однозначны. Например, противосудорожные препараты (есть судороги — нет судорог), антиаритмические (есть аритмия — нет аритмии), бронхолитики (есть бронхоспазм — нет бронхоспазма) и т.п.

О БАДах даже говорить не хочется, поскольку они лекарствами не являются, хотя ими завалены все аптеки. И число их нарастает.

Кстати, нарастает количество не только БАДов. Зачем, нам например, несколько десятков β -адреноблокаторов, которые отличаются друг от друга в основном по цене и минимально по клинической эффективности. Или новые малоэффективные противосудорожные препараты, которые в отличие от традиционных, неэффективны в качестве средств монотерапии. Или антидепрессанты, довольно токсичные препараты с массой побочных эффектов и малопонятным механизмом действия. Примеры можно продолжать до бесконечности, а между тем, вполне достаточно иметь 4-6 препаратов из перечисленных групп и всем будет хорошо (кроме фармацевтов). Ну а какие препараты назначать, а от каких воздержаться, думающий доктор решит сам. И грамотный пациент тоже.

Список литературы:

1. Введенский В.Ю., Нефедова Т.В., Дерягина Э.Н., Малышев В.В., Ощепкова О.М., Корытов Л.И., Носкова Л.К., Пивоваров Ю.И. N,N-дибензилглицин и его производные, обладающие способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Патент РФ, номер 2086238, 1997 г.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Никонов А.А., Лиманова О.А. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот// Трудный пациент. — 2010. — № 4. — С. 25-31.
3. Дутов А.А., Гольтваница Г.А., Биктимеров Р.Р., Федотова А.А., Темникова И.В., Левашина Е.Ю. Лечение фармакорезистентной эпилепсии комбинацией фенobarбитала и дифенина// Неврологический вестник. — 2004. — № 3-4. — С. 40-42.
4. Дутов А.А., Гольтваница Г.А., Биктимеров Р.Р., Федотова А.А., Темникова И.В., Левашина Е.Ю. Монотерапия эпилепсии фенobarбиталом и дифенином: сравнительный анализ// Неврологический вестник. — 2004. — № 1-2. — С. 40-42.
5. Дутов А.А., Гольтваница Г.А., Волкова В.А., Суханова О.Н., Лаврищева Т.Г., Петров А.П. Кавинтон в профилактике судорожного синдрома у детей, перенесших родовую травму// Ж. невропатол. и психиатрии. — 1991. — № 8. — С. 21-22.
6. Дутов А.А., Гольтваница Г.А., Волкова В.А., Темникова И.В., Федотова А.А. Кавинтон в терапии и профилактике эпилепсии// Журнал неврологии и психиатрии. — 2001. — № 11. — С. 59-61.
7. Дутов А.А., Карпов В.Н., Толпышев Б.А., Гладун В.Н. Фармакологический анализ противосудорожного действия кавинтона// Фармакол. и токсикол. — 1987. — № 1. С. — 17-20.
8. Лапин И.П. Плацебо и терапия. Серия «Мир медицины». — СПб.: Издательство «Лань», 2000. — 224 с.

9. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат ноопепт// Экспериментальная и Клиническая Фармакология. – 2002. – №5. – С. 66-72.
10. Петрухин А.С., Пылаева О.А. Перспективы применения препарата церебролизин в неврологии и его место в клинической практике детского невролога// Русский журнал детской неврологии. – 2012. – № 3. – С. 27-40.
11. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г. Геропротекторная эффективность тималина и эпигаламина// Успехи геронтол. – 2002. – № 10. – С. 74-84.
12. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные биорегуляторы – Новый класс геропротекторов. Сообщение 2. Результаты клинических исследований// Успехи геронтол. – 2013. – № 1. – С. 20-37.
13. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responses seizures// Developmental Medicine & Child Neurology. – 2001. Vol. 43. – P. 416–420.
14. Brown W. Predictors of placebo response in depression// Psychopharmacol. Bull. – 1988. Vol. 24. – P. 14-17.
15. Drory V.E., Korczyn A.D. Apparent placebo effect in epilepsy// New Trends Clin Psychopharmacol. – 1991. Vol. 5. – P. 49-56.
16. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Dambinova S.A., Raevskiy K.S., Alekseev A.A., Bashkatova V.G., Kovalenko A.V., Kudrin V.S., Yakovleva E.V. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke// Cerebrovasc Dis. – 2000. Vol. 10. – P. 49-60.
17. Hawkins R.A., O’Kane R.L., Simpson I.A. and Vina J.R. Structure of the Blood–Brain Barrier and Its Role in the Transport of Amino Acids// J. Nutr. – 2006. – Vol. 136. – P. 218–226.
18. Javitt Daniel C. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions// International Review of Neurobiology. – 2007. Vol. 78. – p. 69-108.
19. LaRoche S.M. and Helmers S.L. The New Antiepileptic Drugs. Scientific Review// JAMA. – 2004. Vol. 291. – P. 605-614.
20. Miller C.L. Convulsions after measles vaccination (letter)// Lancet. – 1983. Vol. 8343. – P. 215.
21. Mula M. Investigational new drugs for focal epilepsy// Expert Opin Investig Drugs. – 2016. Vol. 25. – P. 1-5.
22. Shapiro A. The placebo effect. Principles of Psychopharmacology. N. Y.: Academic Press. – 1978.
23. Tomson T., Dahl M.L. and Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy// Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 24(1).

МЕСТО ПИРАЦЕТАМА В СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

УДК 615.21
DOI: 10.17816/RCF15114-25

© **В.В. Востриков**

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 16.01.2017
Принята к печати 02.03.2017

Ключевые слова:

пирацетам; механизм действия; экспериментальные и клинические исследования; клиническая фармакология и клинические эффекты.

Резюме

В обзоре рассмотрены этапы экспериментального и клинического исследования пирацетама в рамках доказатель-

ной медицины, его широкое практическое применение в различных областях клинической медицины. Акцентируется внимание на механизмах действия препарата, его свойствах и физиологических эффектах. Отмечена дозозависимость (эффективность применения высоких доз и длительных курсов) проявлений эффектов пирацетама.

PLACE OF PIRACETAM IN THE MODERN PRACTICE OF MEDICINE

© **V.V. Vostrikov**

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2017;15(1):14-25

Received: 16.01.2017
Accepted: 02.03.2017

◆ **Keywords:** piracetam; the mechanism of action; experimental and clinical research; clinical pharmacology and clinical effects.

◆ **Abstract.** The review considers the stages of experimental and clinical study of piracetam in the framework of evidence-based medicine, its wide practical

application in various fields of clinical medicine. The main attention pays to the mechanisms of action of the drug, its properties and physiological effects. The specific dose-dependent relation is revealed for the clinical effects of piracetam: the efficiency grows higher dependent on high doses and prolongation of courses.

Концепция ноотропных средств возникла в 1963 г., когда бельгийскими фармакологами С. Giurgea и V. Skondia был синтезирован и внедрен первый препарат этой группы — пирацетам (ноотропил). Исходя из того что пирацетам является циклическим аналогом основного тормозного медиатора нервной системы ГАМК, предполагалось, что он будет обладать антикинетическим свойством. Однако впоследствии Cornelia Giurgea в исследованиях, проведенных в 1972 г., обнаружил, что пирацетам улучшает когнитивные функции и память [36]. Подобно психостимуляторам, препарат повышал умственную работоспособность, но не оказывал присущих психостимуляторам побочных эффектов. Спустя два года после появления на мировом рынке препарата пирацетам (ноотропил), разработанного бельгийской фирмой UCB, в 1972 г. С. Giurgea (1972) предложил термин «ноотропы» (греч. noos — мышление, разум; tropos — направление, стремление) для обозначения класса препаратов, положительно воздей-

ствующих на высшие интегративные функции мозга. Был поставлен вопрос о необходимости введения в классификацию нейро- и психотропных средств нового класса веществ — ноотропов [59]. С открытия пирацетама и началась история применения ноотропных препаратов, что явилось принципиально новым этапом в развитии психофармакотерапии и привело к формированию ноотропной концепции. Пирацетам — первый и «эталонный» представитель класса ноотропов, до настоящего времени является наиболее часто назначаемым препаратом этой группы.

Латинское название. Piracetamum (Видаль, 2006).

Синонимы. Ноотропил, Ойкамид, Пирабене, Пирамем, Луцетам, Apagan, Breinox, Cerebropan, Ceretran, Ciclocetam, Cintilan, Dinacel, Dinagen, Enccefalux, Eumental, Euvifor, Fortineural, Gabacet, Geracetam, Merapiran, Neutrofin, Noocebril, Noocefal, Normarbrain, Norotrop, Norzetam, Piratam, Pirroxil, Stimubral, Stimocartex и др.

Торговые названия. «Луцетам», «Мемотропил», «Ноотропил», «Пиратропил», «Пирацетам МС», «Пирацетам-АКОС», «Пирацетам-Рихтер», «Пирацетам-Русфар», «Пирацетам-Ферейн», «Эскотропил».

CAS: 7491-74-9.

АТХ: N06BX03.

ИЮПАК: 2-оксо-1-пирролидинилацетамид.

Брутто-формула: $C_6H_{10}N_2O_2$.

Пирацетам имеет по химической структуре сходство с нейромедиатором ГАМК и иногда рассматривается как производное этой аминокислоты (рис. 1), однако в организме он в ГАМК не превращается и содержание ГАМК в мозге после применения препарата не повышается, но в относительно больших дозах и при повторном введении пирацетам способен усилить ГАМК-ергические тормозные процессы [13, 92].

Фармакологическая группа. Группа ноотропов, (нейрометаболические стимуляторы).

Описание лекарственной формы, состав и форма выпуска. Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в воде, растворим в спирте; рН водных растворов 5,0–7,0. Лекарственные формы — гранулы для приготовления сиропа (для детей), капсулы, таблетки, покрытые оболочкой, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, раствор для приема внутрь, сироп.

- Для приема внутрь: капсулы по 400 мг в упаковке по 60 шт. (П824 № 00818, 194S538F4); таблетки, покрытые оболочкой, по 800 мг в упаковке по 30 шт. (П824 № 003725, 194S551F3). Таблетки, покрытые оболочкой, по 1200 мг в упаковке по 20 шт. (П824 № 003725, 194S613F3). Флакон с 20 % раствором объемом 125 мл (в 1 мл 200 мг) (П824 № 003725, 194S553F11).
- Для парентерального введения: ампулы, содержащие пирацетам 1 г/5 мл, в упаковке по 12 шт. (П824 № 00818, 194S537F11); ампулы, содержащие пирацетам 3 г/15 мл, в упаковке по 4 шт. (П824 № 00818, 194S550F12); раствор для внутривенной инфузии во флаконе, содержащем 12 г пирацетама в объеме 60 мл (П824 № 003725, 194S615F12).

Выявленная эффективность пирацетама создала большое число проблем. В частности, экспериментальные исследования хотя и предоставили доказательства церебральной эффективности препарата, но не могли рассматриваться в качестве предиктора ноотропной эффективности в клинике, поскольку ноотропная функция — уникальное свойство человека [1]. В отличие от препаратов других психотропных классов, пирацетам характеризуется не селективным, а «веерным» механизмом действия, влияя на метаболические, биоэнергетические процессы в нервной клетке, повышая скорость оборота информационных макромолекул, активируя синтез белка и др. [50, 68].

Препарат оказывает целый ряд физиологических воздействий, при этом механизм его действия,

по-видимому, не имеет отношения к свойствам нейромедиатора. Точная модальность действия пирацетама является спорным вопросом, но все больше накапливается данных за то, что его базовым эффектом является восстановление мембранной текучести, хотя пока еще и нет по этому эффекту основательных данных [76, 92]. Восстановление мембранной текучести не клеточно- и не органоспецифично [42, 92] и может поэтому объяснять такое разнообразие физиологических эффектов препарата, так как известно, что текучесть мембран воздействует на многие виды мембранной активности, включая мембранный транспорт, химическую секрецию и связывание и стимуляцию рецепторов [76, 77, 92].

Основной механизм действия пирацетама, как и многих других ноотропов, связан с изменением метаболических, биоэнергетических процессов в нервной клетке, повышением скорости оборота информационных макромолекул и активацией синтеза белка [11, 26]. В результате этого пирацетам проявляет выраженное нейропротективное и противосудорожное действие и улучшает нейропластичность. Предполагается, что пирацетам улучшает нейропластичность в случае, если нейронные цепи еще поддаются восстановлению [46]. В эксперименте было показано, что на фоне лечения пирацетамом снижается амилоидобусловленное повреждение клеточных мембран [1, 92]. Особое значение данному механизму действия придается при старении. В реализации данных эффектов пирацетама выделяют два основных направления действия — нейропротективное и сосудистое. На сосудистом уровне он, вероятно, снижает агрегацию тромбоцитов за счет увеличения деформируемости эритроцитов, адгезию эритроцитов к сосудистому эндотелию, вязкость плазмы и цельной крови, тормозит развитие сосудистых спазмов и облегчает микроциркуляцию [1, 4, 6, 23, 27, 48, 68, 92]. Уменьшение спазма сосудов без вазодилаторного эффекта и гипотензии позволяет пирацетаму оказывать положительное влияние на мозговое кровообращение, не сопровождающееся изменением общей

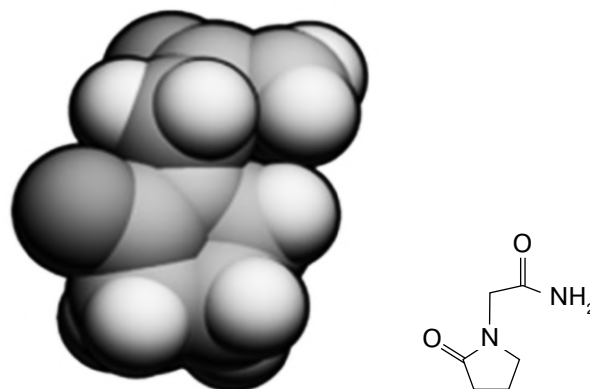


Рис. 1. Пространственная модель и химическая формула пирацетама (ноотропила)

гемодинамики [34, 69]. Такое разнообразие физиологических эффектов и объясняет его применение по целому ряду клинических показаний, что находит отражение в результатах множества исследований, проведенных в последние десятилетия [22, 34, 51, 53, 54, 66, 92, 93].

Влияние пирacetамa на утилизацию кислорода и обмен глюкозы зависит от условий, в которых протекает этот процесс, — аэробных или анаэробных. В аэробных условиях препарат увеличивает поглощение кислорода и гликолиз приблизительно на 30 %. В условиях гипоксии он усиливает гликолиз, увеличивая синтез АТФ и кругооборот АТФ-цАМФ в нейроне за счет активации пентозофосфатного цикла (окислительное расщепление глюкозы по пентозофосфатному шунту) с образованием НАДФН — важнейшего источника энергии для мозгового обмена веществ [9, 24]. Функционирование данного шунта связано с образованием веществ, нейтрализующих свободные радикалы и препятствующих перекисному окислению липидов мембран [1]. Причем, как показано во многих работах [1, 12, 39], этот процесс (стимуляция активности аденилаткиназы) происходит не за счет анаэробного окисления, так как уровень лактата при этом не повышается. Некоторые авторы [1, 7, 12] предполагают, что такое увеличение синтеза АТФ без повышения лактата может быть результатом включения пока еще не изученных путей метаболизма кислорода. Индукция пирacetамом пентозофосфатного, гексофосфатного циклов и аденилаткиназы также, вероятно, в конечном счете ведет к улучшению утилизации кислорода в головном мозге [7, 39], что подтверждается введением препарата больным острым ишемическим инсультом, когда в зоне поражения и окружающей ее функционально неактивной зоне увеличивается метаболизм глюкозы, локальный мозговой кровоток, коэффициент экстракции и локальный метаболизм кислорода [11, 93].

В процессе применения пирacetамa происходит увеличение или активация фосфолипаз с повышением обмена фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, белкового синтеза, а также синтеза и кругооборота цитохрома b5 [1]. При этом пирacetам увеличивает текучесть мембраны при старении и ингибирует процессы перекисного окисления липидов [77, 78, 93].

Пирacetам оказывает важное воздействие на нейромедиацию, которое не ограничивается каким-то одним типом нейромедиатора. Препарат взаимодействует с системой нейротрансмиттеров, оказывая модулирующее действие на холинергическую [76, 84, 88, 94], серотонинергическую [91], норадренергическую [81] и глутаматергическую [86, 93] нейротрансмиссию, что особенно важно, поскольку нарушения синаптической передачи с участием ацетилхолина и глутамата обуславливают «возрастные» нарушения памяти и других когнитивных функций [34, 86, 89]. При исследовании

влияния пирacetамa на основные нейромедиаторные процессы выявлено, что, несмотря на то что по своей химической структуре пирacetам можно рассматривать как циклическое производное ГАМК, согласно данным фармакокинетического исследования препарата [63, 77], циклическая часть его молекулы не подвергается размыканию с образованием ГАМК, которая могла бы оказывать прямой эффект. В связи с этим у пирacetамa не было выявлено собственных участков связывания и не обнаружен аффинитет к большинству известных рецепторов: α_1 -, β - и β_2 -адренорецепторов, мускариновых, серотониновых, опиатных, дофаминовых, аденозиновых и бензодиазепиновых [64, 76].

Вместе с тем пирacetам усиливал сопряжение между глутаматными рецепторами и фосфолипазой C, а также вызывал увеличение максимальной чувствительности специфических сайтов для 3Н AMPA в синаптических мембранах коры мозга крыс [49, 88]. Кроме того, у пирacetамa выявлена способность значительно увеличивать плотность NMDA-рецепторов в переднем мозге примерно на 20 % и влиять на NMDA-рецептор путем изменения ионных токов кальция, натрия, калия [49, 86, 93].

Сравнительное исследование [84] влияния пирacetамa на уровень биогенных моноаминов в коре мозга, полосатом теле, гипоталамусе и стволе мозга показало, что препарат разнонаправленно влияет на основные нейромедиаторные системы в различных участках головного мозга. Так, пирacetам достоверно повышает содержание серотонина (5-НТ) во фронтальной коре мозга и уменьшает — в полосатом теле, гипоталамусе и стволе мозга [91]. Уровень дофамина под воздействием пирacetамa повышается во фронтальной коре и полосатом теле [81]. Влияние пирacetамa на холинергическую систему мозга проявляется в усилении синтеза и выброса ацетилхолина, обратного захвата холина в мозге, в повышении чувствительности и числа мускариновых рецепторов [64]. При исследовании скорости оборота моноаминов установлено, что пирacetам ускоряет оборот дофамина в коре мозга и гипоталамусе и замедляет его в полосатом теле, ускоряет оборот норадреналина в стволе мозга и замедляет его в полосатом теле и гипоталамусе, ускоряет оборот 5-НТ в коре мозга и замедляет его в полосатом теле, гипоталамусе и стволе [84].

Исследования в области экспериментальной фармакологии позволили выделить основные фармакологические эффекты, присущие пирacetаму, как и всем другим ноотропным препаратам:

- улучшение процессов обучения и памяти у хорошо или плохо обучающихся интактных животных при использовании стандартных условно-рефлекторных методов, лабиринтов и оперантного поведения;
- коррекция нарушений обучения и памяти, вызванных различными внешними воздействиями (электрошок, гипоксия, ишемия, введение химических веществ, депривация сна и т. д.);

- повышение устойчивости мозга к различным вредным воздействиям (гипоксия, интоксикация, понижение или повышение температуры и т. д.);
- специфические эффекты на вызванные потенциалы и спектры мощности ЭЭГ — увеличение амплитуд транскаллозальных вызванных потенциалов, усиление спектра мощности ЭЭГ коры и гиппокампа, увеличение доминирующего пика, сглаживание межполушарной асимметрии;
- коррекция нарушений функций ЦНС и неврологических дефицитов, возникающих при старении и у молодых животных, родившихся от самок, подвергшихся вредным воздействиям (алкоголизация, интоксикация, гипоксия);
- улучшение специфических гемореологических показателей и нормализация нарушенного мозгового кровообращения при отсутствии прямого влияния на сосуды.

Сводные данные о проведенных исследованиях пирацетама с указанием применяемых доз и длительности терапии представлены в табл. 1. В нее вошли только те зарубежные исследования, в которых при лечении пирацетамом достоверно обнаруживался положительный эффект по сравнению с плацебо или контрольной группой.

Препарат также стимулирует межполушарный обмен информацией, что лежит в основе восстановления утраченных после инсульта речевых функций. Описано влияние пирацетама на вестибулярную систему за счет воздействия на механизмы передачи сигналов от источников зрительной и проприоцептивной чувствительности или влияния на вестибулярное ядро в стволе головного мозга, а также положительный эффект пирацетама в качестве противосудорожного средства [18, 22, 44, 56]. В ряде исследований было показано усиление пирацетамом противосудорожного действия карбамазепина [65, 74, 75] и диазепама [72].

Важное достоинство пирацетама — отсутствие связывания с белками крови [19, 93] и образования метаболитов, что делает его применение более прогнозируемым и существенно снижает риск развития возможных побочных эффектов.

Фармакокинетика. Являясь хорошо растворимым и химически стабильным препаратом, пирацетам быстро всасывается при пероральном приеме. Биодоступность препарата составляет около 100 %, а максимальная концентрация в крови наблюдается через 1 час после перорального приема [8, 61]. При однократном приеме в дозе 2 г пиковые концен-

■ Таблица 1. Анализ исследований пирацетама (ноотропила)

Заболевание	Автор, год	Число пациентов	Доза, г/сут	Длительность терапии
Злоупотребление активными веществами				
Алкогольная абстиненция	F. Fischer et al., 1993	113**	24 (в/в)	3–5 дней
Героиновая абстиненция	H. Chaudhry et al., 1990	20**	3	2 дня
			1,2	5 дней
Депрессия				
Инволюционная депрессия	A. Borromei et al., 1989	33**	9	3 мес.
Вегетативные проявления	M. Roglev, 1987	50**	1,6	н/д
Импотенция	G. Azocar Hidalgo et al., 1990	40	1,2	н/д
Органическое поражение головного мозга				
Болезнь Альцгеймера, СДАТ, сосудистая, мультиинфарктная, когнитивные нарушения в пожилом возрасте	L. Parnetti et al., 1991	115	2,4	6 мес.
	J. Poitrenaud et al., 1993	31	3	3 мес.
	M. Trillet et al., 1992	30	8	12 мес.
Эпилепсия				
Эпилепсия, миоклонус-эпилепсия, вторичная эпилепсия	P. Brown et al., 1991	20*	6,4–16,8	14 дней
	P. Genton et al., 1995	12	24–45	6 мес.–1 год
	A. Ikeda et al., 1996	60	9–24	н/д
	R. Guerrini et al., 1996	11*	4,8–9,6	4–12 мес.
Различные психические расстройства				
Шизофрения, МДП, реактивные депрессии, черепно-мозговая травма, атеросклеротические психозы, алкоголизм, неврозы	V. Yonchev et al., 1991	138**	1–2	Курсовая доза
Хронические психические расстройства в пожилом возрасте				
Шизофрения, параноидные психозы, олигофрения	O. Asencio Rodriguez, 1991	53**	1	2 года
Примечание. н/д — нет данных; * — в некоторых случаях комбинированная терапия, а в некоторых — монотерапия; ** — комбинированная терапия во всех случаях. СДАТ — сосудистые нарушения атеросклеротического типа; МДП — маниакально-депрессивный психоз (бициклическое расстройство)				

трации пирацетама в плазме крови (40–60 мкг/мл) достигаются через 30 минут после приема, а максимальные концентрации в ликворе — через 5 часов [61]. $C_{\max} = 27,0 \pm 5,0$ мкг/мл; $T_{\max} = 0,83 \pm 0,35$ ч; $AUC_{0-12} = 138,9 \pm 25,2$ мкг/л · ч; $\beta = 0,152 \pm 0,039$ ч; $D = 800$ мг [43]. Проникает во все ткани организма, в том числе через ГЭБ и плацентарный барьер, а также через фильтрующие мембраны аппаратов для гемодиализа, накапливается в мозговой ткани, во внутренних органах [57, 77]. Пирацетам избирательно накапливается в тканях коры головного мозга, преимущественно в лобных, теменных и затылочных долях, в мозжечке и базальных ганглиях.

Выделяется в основном почками в неизмененном виде, почечная экскреция достигает 95 % введенной дозы и заканчивается в течение 30 часов. Почечный клиренс пирацетама у здоровых добровольцев составляет 86 мл/мин [62]. Период полувыведения препарата из плазмы крови — 4–5 часов, из ликвора — 8,5 часа. Пирацетам сохраняет активность в неизмененном виде и не метаболизируется в организме ни одного биологического вида [8, 62]. Фармакокинетика пирацетама не изменяется у больных с печеночной недостаточностью.

Фармакодинамика. Активным компонентом препарата является пирацетам, циклическое производное ГАМК. Пирацетам является ноотропным средством, непосредственно воздействующим на мозг, улучшающим когнитивные (познавательные) процессы. Ингибирует агрегацию тромбоцитов и восстанавливает эластичность мембраны эритроцитов, уменьшает адгезию эритроцитов. В дозе 9,6 г снижает уровень фибриногена и факторов Виллибранда, на 30–40 % удлиняя время кровотечения. Оказывает протекторное и восстанавливающее действие при нарушении функции головного мозга вследствие гипоксии и интоксикации.

Показания к применению. Благодаря своим свойствам пирацетам нашел чрезвычайно широкое применение для лечения различных когнитивных нарушений, в том числе мнестических, возникающих вследствие гипоксии, интоксикации, алкогольной и опиоидной зависимости, травм и различных дегенеративных поражений мозга и т. п.

W. Herrmann и K. Stephan (1992) провели реанализ ранее опубликованных данных третьей фазы клинических испытаний пирацетама. В результате исследования пирацетам показал улучшение на 50 % и выше ($p < 0,001$) по трем из четырех исследуемых показателей, в то время как у плацебо эти величи-

ны составили 0–6 %. Результаты другого 6-месячного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [54] свидетельствовали, что пирацетам по сравнению с плацебо существенно повышал первоначальные показатели психометрических тестов. Особенно значительное отличие пирацетама от плацебо проявилось в поведенческих тестах, что позволило авторам сделать вывод о способности пирацетама улучшать самостоятельность и взаимодействие с окружающей средой у таких пациентов. Следует обратить внимание на то, что применение пирацетама наряду с улучшениями в когнитивной сфере сопровождалось редукцией сопутствующей психопатологической симптоматики — депрессивных и других расстройств [31, 87].

В открытом многоцентровом исследовании [53] 5306 пациентов в возрасте 14–96 лет с признаками цереброваскулярной недостаточности принимали пирацетам по 1200 мг/сут в течение 4 нед. Переносимость препарата была оценена как очень хорошая, лишь у 6,6 % пациентов отмечены незначительные побочные эффекты — нарушения сна, желудочно-кишечные расстройства, возбуждение, головные боли. Сходные данные получены в ходе другого многоцентрового исследования [22], в котором оценивалась эффективность пирацетама у 11 654 пациентов, средний возраст которых составлял 64 года. Результаты исследования показали высокую эффективность пирацетама: 70 % врачей и 90 % пациентов отметили положительные эффекты препарата и только 7 % пациентов жаловались на побочные эффекты.

В опубликованном T. Waegemans et al. (2002) метаанализе, проведенном по методологии, разработанной Кохрановским обществом (Cochrane Collaboration), включающем 19 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, оценивалась эффективность применения пирацетама для лечения когнитивных расстройств. Результаты метаанализа продемонстрировали статистически значимую разницу между индивидуальными показателями при лечении больных пирацетамом и плацебо, подтвердив таким образом эффективность пирацетама при лечении больных с когнитивными расстройствами.

Данные проведенного B. Winblad (2005) метаанализа показали, что более 60 % больных, принимавших пирацетам, дали улучшение КГВП (клиническое глобальное впечатление перемены) по сравнению с примерно 30 % больных, принимавших плацебо (табл. 2).

■ Таблица 2. Влияние пирацетама и плацебо на клиническое глобальное впечатление перемены (Waegemans T. et al., 2002)

Метаанализ случаев	Эффект	Пирацетам	Плацебо
Все случаи наблюдения	Улучшение	63,9 % ($n = 481$)	34,1 % ($n = 227$)
	Без изменения/хуже	36,1 % ($n = 272$)	65,9 % ($n = 438$)
Случаи, включенные в базу Cochrane	Улучшение	60,9 % ($n = 481$)	32,5 % ($n = 227$)
	Без изменения/хуже	39,1 % ($n = 309$)	67,5 % ($n = 471$)

Пирацетам успешно применяется при лечении зависимости от алкоголя (абстинентные состояния) и алкогольного делирия [37]. Результаты исследования больных, находящихся в абстинентном и предделириозном состоянии и получающих пирацетам, показали достаточно высокую эффективность пирацетама в исследуемой группе: «очень хорошая» в 57 %, «хорошая» в 30 %, «удовлетворительная» в 11 % и «неудовлетворительная» только в 2 % случаев, причем эти результаты не зависели от выраженности предделириозной симптоматики [17, 21, 22, 38, 55]. Существенное улучшение всех симптомов было отмечено уже через 30 минут после введения пирацетама, а в дальнейшем отмечался их последующий регресс. Это исследование позволило авторам сделать вывод о целесообразности использования пирацетама при терапии острой алкогольной абстиненции благодаря быстрому наступлению положительного эффекта, отсутствию привыкания и возможности уменьшения доз бензодиазепинов. В случае неэффективности такого лечения авторы рекомендуют комбинировать его с тиапридом, транквилизаторами или антиконвульсантами.

С целью повышения эффективности терапии героиновой абстиненции пирацетам назначали в комплексе с основной терапией (транквилизаторы, анальгетики, антигистаминные и снотворные средства) [2, 20, 21, 28]. При этом в группе пациентов, лечившихся пирацетамом, наряду с купированием абстинентного синдрома отмечалась редукция влечения к героину.

Ряд исследований посвящен изучению эффективности пирацетама при лечении больных шизофренией [2, 4, 10, 58], где в результате терапии данным препаратом улучшение отмечено у 90,5 % больных, причем почти у 68 % можно было оценить значительное улучшение. Наилучший клинический результат достигнут у больных вялой депрессией, состояние которых до лечения характеризовалось вялостью, слабостью, расстройствами внимания [32, 73].

При длительной терапии (в течение одного года) когнитивных нарушений пирацетамом в дозе 8 г/сут отмечается замедление темпа прогрессирования деменции в основном в мнестической сфере при болезни Альцгеймера [40, 41, 93].

Вопросам сочетанного применения пирацетама и других психотропных препаратов посвящено много исследований. Пирацетам способен усиливать противосудорожный эффект бензодиазепиновых производных, фенобарбитала, фенитоина [25, 56, 59, 71]. Эффективность комбинированного использования пирацетама и антиконвульсантов (карбамазепина, клоназепама) доказана при миоклониях различного генеза [56] и миоклонус-эпилепсии [68, 93], при этом на эффективность вальпроатов этот препарат влияния не оказывал. На фоне применения пирацетама у пациентов повышались мо-

тивация, внимание, уменьшались явления депрессии, инсомнии, что, однако, может быть отражением улучшения основного заболевания [47, 52].

Повышение возможностей тимоаналептической терапии при применении пирацетама изучалось у больных с резистентной депрессией [30, 31], где отмечена значительно более существенная редукция вегетативных симптомов, особенно у пациентов с эмоциональной и двигательной заторможенностью.

Положительные данные получены при использовании пирацетама как профилактического средства, предотвращающего развитие экстрапирамидных расстройств при терапии нейролептиками (протективное действие) [5, 10]. При этом, не обладая собственным антипаркинсоническим эффектом, пирацетам, как и другие ГАМК-ергические средства, в силу своего ГАМК-ергического действия может играть определенную роль в купировании экстрапирамидных расстройств.

Почти во всех исследованиях отмечается высокая переносимость препарата. Несмотря на то что пирацетам способен вызывать некоторые побочные эффекты, такие как нарушения сна, желудочно-кишечные расстройства, возбуждение, головные боли, они встречались только в 6,6–7 % случаев [2, 22].

Основными показаниями к применению пирацетама являются:

- 1) нарушения мозгового кровообращения (интенсивная терапия ишемического инсульта и реабилитация после него, декомпенсация хронической недостаточности мозгового кровообращения, острая фаза травматических поражений мозга, коматозные состояния);
- 2) нарушение памяти и других высших психических функций («физиологическое» старение, деменция, задержка психического развития, затруднение обучения);
- 3) речевые нарушения (афазия, дизлексия (особые трудности обучения письменной речи) у детей);
- 4) головокружение;
- 5) энцефалопатии (алкогольная и опийная зависимости, лекарственная интоксикация, последствия нейроинфекции, постгипоксические состояния);
- 6) психозы, астено-депрессивные состояния, апатические состояния при шизофрении, депрессивные состояния, резистентные к антидепрессантам (в составе комплексной терапии), коррекция побочных явлений и осложнений терапии психотропными средствами.

Особенностью пирацетама является то, что его фармакологическое действие проявляется только в условиях длительного повторного введения препарата в достаточно высоких дозах [35]. Наиболее широкое применение пирацетам получил при лечении расстройств пожилого возраста, в том числе психоорганического синдрома различного генеза [24]. Основные достоинства, недостатки и лекар-

■ Таблица 3. Основные достоинства, недостатки и лекарственное взаимодействие пирацетама (ноотропила)

Достоинства	Недостатки	Лекарственное взаимодействие
- Улучшает кровообращение в ишемизированных участках, обмен веществ в мозге. - Повышает устойчивость его тканей к гипоксии и токсическим воздействиям. - Усиливает потенциальные нейрофизиологические возможности. - Активизирует умственную деятельность (мышление, обучение, память). - Восстанавливает и стабилизирует функции мозга. - Улучшает настроение, внимание, память у больных и здоровых людей. - Оказывает некоторое противосудорожное действие	- Повышенная возбудимость, нервозность, раздражительность, бессонница. - Слабость, сонливость. - Головокружение, тремор. - Тошнота, рвота, диарея, боли в животе. - Стенокардия. - Препарат противопоказан при конечной стадии почечной недостаточности, беременности, кормлении грудью, в возрасте до 1 года, гиперчувствительности к препарату	- В пожилом и старческом возрасте усиливает действие антиангинальных препаратов, снижает потребность в нитроглицерине, повышает эффективность антидепрессантов. - Совместный прием 1,6 г пирацетама с алкоголем не влияет на концентрацию пирацетама и алкоголя в сыворотке крови. - При назначении совместно с тироксином и трийодтиронином были отмечены беспокойство, раздражительность и расстройства сна

ственное взаимодействие пирацетама приведены в табл. 3.

Переносимость. Пирацетам очень хорошо переносится [50]. При приеме препарата несколько усиливается гиперкинез, увеличивается нервозность, сонливость, депрессия и астения, хотя частота возникновения каждого из этих состояний составляет меньше 2 %. Поскольку пирацетам выводится из организма почками, следует соблюдать осторожность при лечении больных с почечной недостаточностью [57, 93] и назначать его в соответствии со схемой дозирования (табл. 4). Пожилым больным при длительной терапии препаратом доза корректируется под контролем функционального состояния почек.

Побочные действия: возможны повышенная раздражительность, возбудимость, нарушение сна, головная боль, диспептические расстройства, сексуальная стимуляция, повышенная двигательная активность, у больных пожилого возраста изредка отмечается обострение коронарной недостаточности. У детей, особенно с умственной отсталостью, возможно появление суетливости, беспокойства, неусидчивости, двигательной расторможенности, неконцентрируемости внимания, неуравновешенности, раздражительности, конфликтности [14–16, 32, 36]. Оказывает влияние на способность управлять транспортными средствами. Имеются единичные сообщения о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в животе), кожных аллергических реак-

циях, головных болях, головокружении при приеме препарата в дозах, превышающих 2400 мг [26].

Противопоказания и лекарственное взаимодействие. В результате почечного клиренса дозировка пирацетама должна контролироваться у больных с почечной недостаточностью, и это лекарство противопоказано больным с конечной стадией почечного заболевания при клиренсе креатина менее 20 мл/мин. Пирацетам не должен прописываться больным с мозговым кровоизлиянием. Хотя исследования репродуктивной функции на животных не выявили никакого риска для плода, исследования на людях еще не проводились, и поэтому нужно избегать применения пирацетама для лечения беременных или кормящих грудью женщин. Пирацетам не метаболизируется печенью и не связывается альбуминами плазмы, поэтому потенциал лекарственного взаимодействия невелик. Хотя пирацетам усиливает противосудорожное действие карбамазепина, не отмечалось никакого взаимодействия с вальпроатом натрия [47].

Весьма популярными в последние годы стали комбинированные препараты ноотропного действия, в состав которых входит пирацетам. Представляется вполне обоснованным сочетание в одной таблетке/капсуле ноотропного и вазотропного компонентов [35]: например, пирацетама и циннаризина — фезам, пирацетама и оротовой кислоты (промежуточный продукт пиримидиновых оснований,

■ Таблица 4. Дозирование пирацетама при почечной недостаточности

Почечная недостаточность	Клиренс креатинина, мл/мин	Дозирование
Норма	> 80	Обычная доза
Легкая	50–79	$\frac{2}{3}$ обычной дозы в 2–3 приема
Средняя	30–49	$\frac{1}{3}$ обычной дозы в два приема
Тяжелая	< 30	$\frac{1}{6}$ обычной дозы однократно
Конечная стадия	–	Противопоказано

участвует в синтезе нуклеиновых кислот, усиливает образование альбуминов в печени, особенно в условиях длительной гипоксии, улучшает регенеративные функции и повышает анаболизм) — ороцетам, пирарцетам и диарцетам — диарцетам [15, 21, 24]. Однако такие препараты следует рекомендовать при преобладании симптомов, связанных с сосудистым компонентом: пульсации в голове, головокружениях и головной боли сосудистого характера, в ряде случаев — при повышенной возбудимости и тревожности, при мигрени, когда целесообразно сочетание эффектов пирарцетам — спазмолитического и седативного действия — при относительно кратких курсах приема. Кроме того, сочетание пирарцетам и циннаризина может быть показано в отдельных случаях при наличии у пациентов реакции выраженной возбудимости в ответ на повышенные дозы пирарцетам в качестве монопрепарата.

Особые указания: в связи с влиянием пирарцетам на агрегацию тромбоцитов рекомендована осторожность при назначении препарата больным с нарушением гемостаза, во время больших хирургических операций или больным с симптомами тяжелого кровотечения.

Диапазон терапевтических доз. Число публикаций клинических исследований этого препарата возросло в 80–90-х гг. прошлого столетия и превысило 1000 работ [79, 85]. Одним из вопросов, связанных с практическим применением пирарцетам и требующих самостоятельного изучения, является выбор доз препарата [83].

Одной из теоретических предпосылок методики выбора дозы пирарцетам является концепция обратной U-зависимости эффективности ноотропных препаратов от их дозы [69]. Согласно этой концепции каждому ноотропному препарату свойственно ограниченное «терапевтическое окно», при котором наиболее эффективными являются средние дозировки, а малые и высокие — малоактивны. Эта точка зрения подтверждается в исследованиях зависимости изменений электрофизиологических характеристик и показателей операторской деятельности от разных доз пирарцетам у здоровых добровольцев [13, 77]. Другая стратегия терапевтических дозировок препарата применяется только при лечении эпилепсии. В этом случае предпочтение отдается концепции высоких доз. Исследователи подчеркивают линейную зависимость эффекта препарата от дозы; в зависимости от достижения положительных результатов суточные дозировки пирарцетам доводят до 25–45 г [33]. Интересно, что прием пирарцетам в тех же дозах в периоды между выполнением заданий, то есть в состоянии покоя, не вызывал закономерных изменений ЭЭГ. Другая методика выбора доз пирарцетам основывается на данных некоторых авторов [70, 93] о том, что приоритетное значение в этом смысле имеет не суточная, а курсовая доза препарата.

Дозировка пирарцетам варьирует в соответствии с показаниями [67, 70, 82, 93]:

- при когнитивных нарушениях (хронический психоорганический синдром) и при вертиго это 2,4–4,8 г в день внутрь, а в течение первой недели — 4,8 г/сут;
- при дизлексии — 3,2 г в день внутрь;
- при кортикальной миоклонии лечение начинается с 7,2–24,0 г/сут, каждые 3–4 дня доза увеличивается на 4,8 г/сут до достижения максимальной дозы 24 г/сут. Лечение длительное, в некоторых случаях требуется постоянный прием препарата;
- при серповидноклеточной анемии суточная доза составляет 160 мг/кг массы тела, разделенная на четыре равные дозы. В период кризиса — 300 мг/кг внутривенно. Эта дозировка может назначаться детям с 1 года. Для профилактики сосудистых окклюзивных кризов — 160 мг/кг/день внутрь;
- при ремиссиях после сосудистых окклюзивных кризов — 300 мг/кг/день внутривенно при разделении на четыре внутривенных введения;
- при лечении последствий инсульта назначают 4,8 г/сут;
- при лечении коматозных состояний, а также трудностей восприятия у лиц с травмами головного мозга начальная доза составляет 9–12 г/сут, поддерживающая — 2,4 г/сут. Лечение продолжается не менее трех недель;
- при алкогольном абстинентном синдроме — 12 г/сут. Поддерживающая доза составляет 2,4 г/сут.

Взрослым назначают пирарцетам, начиная с суточной дозы 1,2 г (по 0,4 г 3 раза в сутки), и доводят ее до 2,4 г, иногда до 3,2 г и более. Отчетливый терапевтический эффект в этих случаях отмечается, как правило, через 2–3 недели от начала лечения. В последующем дозу снижают до 1,2–1,6 г (0,4 г 3–4 раза в сутки). Ампульная форма препарата вводится внутримышечно или внутривенно, начиная с 2–4 г, дозу быстро доводят до 4–6 г/сут. Курс лечения продолжают от 2–3 недель до 2–6 месяцев. Детям назначают в дозах 30–50 мг/кг массы тела ежедневно в два приема (утром и в полдень). Детям до 5 лет по 0,2 г 3 раза в день до еды, от 5 до 16 лет — по 0,4 г 3 раза в день. Максимальная суточная доза — 1,8 г. Парентерально назначают пирарцетам в той же суточной дозе (30–160 мг/кг).

Важно отметить, что последние клинические исследования доказали эффективность курсового лечения пирарцетамом только при его применении в соответствующих дозах — 2,4–4,8 г/сут [45, 68, 80, 90]. В то же время большинство препаратов пирарцетам для перорального приема представлены на фармацевтическом рынке РФ и Украины в форме таблеток по 0,4 г, то есть для достижения оптимальной дозовой нагрузки необходимо применение 6–12 таблеток в сутки. В связи с этим особого внимания заслуживает появление препарата пирар-

цетама, содержащего активное вещество в высоких дозах: луцетам производства компании «Эгис» (Венгрия) в форме таблеток (0,4; 0,8 и 1,2 г пирacetama), а также раствора для инъекций в ампулах (1 и 3 г пирacetama). Подобное разнообразие лекарственных форм и дозировок пирacetama не имеет аналогов на отечественном рынке и позволяет использовать разные схемы терапии в зависимости от формы патологии и ее симптомов, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и индивидуальной реакции на лечение. Результаты изучения эффективности луцетама свидетельствуют о его выраженном действии на когнитивные и вегетативные нарушения, а также хорошей переносимости [27, 29]. При преобладании среди симптомов заболевания нарушений со стороны высших психических функций, а также при хроническом стрессе и возрастных нарушениях деятельности мозга, особенно при необходимости длительного курса лечения (до 6–12 месяцев), следует предпочесть назначение луцетама. В исследованиях А.С. Аведисовой и др. (2002, 2004) и Ю.Б. Слижковой (2003) показано, что максимальный клинический эффект при использовании луцетама для коррекции нарушений когнитивных, вегетативных функций и остаточной неврологической симптоматики при сосудистых и посттравматических заболеваниях головного мозга достигается при длительном применении — на протяжении 1–1,5 месяца, учитывая отсроченное нейротрансмиттерное действие препарата, повышающее пластичность нервной системы.

Передозировка: пирacetам является нетоксичным препаратом, поэтому ни к каким специальным мерам при его передозировке прибегать не приходится.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.Н. Пирacetам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2000. – Т. 2. – № 6. – С. 178–84. [Avedisova AS, Ahapkin RV, Ahapkina VI, Verigo NN. Piracetam v svete sovremennykh issledovanij (analiz zarubezhnykh issledovanij). *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2000;2(6):178-84. (In Russ.)]
2. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., и др. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирacetama) // *Рос. психиатрич. журн.* – 2001. – № 1. – С. 57–63. [Avedisova AS, Ahapkin RV, Ahapkina VI, et al. Analiz zarubezhnykh issledovanij nootropnykh preparatov (na primere piracetama). *Rossiiskii psihiatricheskii zhurnal*. 2001;(1):57-63. (In Russ.)]
3. Аведисова А.С., Бородин В.И., Ахапкин Р.В. Высокие или низкие дозы луцетама: научно обоснованный выбор // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 189–192. [Avedisova AS, Borodin VI, Ahapkin RV. Vysokie ili nizkie dozy lucetama: nauchno obosnovannyj vybor. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2004;6(4):189-192. (In Russ.)]
4. Аведисова А.С., Вериги Н.Н., Брутман В.И. Сравнительный анализ применения высоких и обычных доз луцетама (пирacetama) у больных резидуальной шизофренией // *Русский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 10. – № 12–13. – С. 1–5. [Avedisova AS, Verigo NN, Brutman VI. Sravnitel'nyj analiz primeneniya vysokih i obychnykh doz Lucetama (piracetama) u bol'nykh rezidual'noj shizofreniej. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2002;10(12-13):1-5. (In Russ.)]
5. Аведисова А.С. Особенности психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 313 с. [Avedisova AS. Osobennosti psihofarmakoterapii bol'nykh s pogranichnymi psicheskimi rasstrojstvami. [dissertation] Moscow; 1999. 313 p. (In Russ.)]
6. Александровский Ю.А. Психиатрия и психофармакотерапия. Избранные лекции и выступления. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 432 с. [Aleksandrovskij YuA. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. Izbrannye lekicii i vystupleniya. Moscow: GEHOTAR-Media; 2003. 432 p. (In Russ.)]
7. Андрусенко М.П. Место ноотропов в геронтопсихиатрии // *Современная психиатрия*. – 1998. – Т. 1. – № 4. – С. 7. [Andrusenko MP. Mesto nootropov v gerontopsihiatrii. *Sovremennaya psihiatriya*. 1998;1(4):7. (In Russ.)]
8. Бойко С.С., Вицкова Г.Ю., Жердев В.П. Фармакокинетика ноотропных лекарственных средств // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 1997. – Т. 60. – № 6. – С. 60–70. [Bojko SS, Vickova GYu, Zherdev VP. Farmakokinetika nootropnykh lekarstvennykh sredstv. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1997;60(6.):60-70. (In Russ.)]
9. Вальдман А.В., Воронина Т.А. Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение). Труды НИИ фармакологии АМН СССР. – М., 1989. – 139 с. [Val'dman AV, Voronina TA. Farmakologiya nootropov (ehksperimental'noe i klinicheskoe izuchenie). Trudy NII farmakologii AMN SSSR. Moscow; 1989. 139 p. (In Russ.)]
10. Вериги Н.Н. Применение ноотропов у больных резидуальной шизофренией // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2003. – Т. 5. – № 3. – С. 53–60. [Verigo NN. Primenenie nootropov u bol'nykh rezidual'noj shizofreniej. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2003;5(3):53-60. (In Russ.)]
11. Воронина Т.А. Фармакология ноотропов. – М., 1989. – С. 8–19. [Voronina TA. Farmakologiya nootropov. Moscow; 1989. P. 8-19. (In Russ.)]
12. Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия. – М., 2000. – 53 с. [Gromova OA. Nejrometabolicheskaya farmakoterapiya. Moscow; 2000. 53 p. (In Russ.)]
13. Дамулин И.В. Сосудистая деменция: некоторые патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты // *Русский медицинский журнал*. – 2008. – № 5. – С. 253–258. [Damulin IV. Sosudistaya demenciya:

- nekotorye patogeneticheskie, diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2008;(5):253–258. (In Russ.)]
14. Заваденко Н.Н. Нарушения развития речи у детей и их коррекция // Лечащий врач. – 2006. – № 5. – С. 1–9. [Zavadenko NN. Narusheniya razvitiya rechi u detej i ih korrekciya. *Lechashchij vrach*. 2006;(5):1–9. (In Russ.)]
 15. Заваденко Н.Н. Ноотропные препараты в практике педиатра и детского невролога. Методические рекомендации. – М.: ПКИ Соверо-пресс, 2003. – 25 с. [Zavadenko NN. Nootropnye preparaty v praktike pediatri i detskogo nevrologa. Metodicheskie rekomendacii. Moscow: RKI Sovero-press; 2003. 25 p. (In Russ.)]
 16. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Диагностика и лечение синдрома дефицита внимания у детей // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 10. – С. 28–32. [Zavadenko NN, Suvorinova NYu. Diagnostika i lechenie sindroma deficita vnimaniya u detej. *Zhurn nevrolog i psixiatr im. S.S. Korsakova*. 2011;(10):28–32. (In Russ.)]
 17. Калишевич С.Ю., Гончаров О.В., Рыльский Ю.Н., и др. Коррекция нарушений памяти у больных алкоголизмом, перенесших черепно-мозговую травму // Вопросы наркологии. – 1998. – № 3. – С. 38–41. [Kalishевич SYu, Goncharov OV, Ryl'skij YuN, et al. Korrekciya narushenij pamyati u bol'nyh alkogolizmom, perenesshih cherepno-mozgovuyu travmu. *Voprosy narkologii*. 1998;(3):38–41. (In Russ.)]
 18. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. – Волгоград: Ниж.-Волжск. кн. изд-во, 1990. – 368 с. [Kovalev GV. Nootropnye sredstva. Volgograd: Nizh.-Volzhsk. kn. izd-vo; 1990. 368 p. (In Russ.)]
 19. Комиссаров И.В. Ноотропы: обоснование и результаты клинического применения // Международный медицинский журнал. – 1998. – № 1. – С. 59–63. [Komissarov IV. Nootropy: obosnovanie i rezul'taty klinicheskogo primeneniya. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. 1998;(1):59–63. (In Russ.)]
 20. Морозов Г.В., Зиньковский А.К., Попыхов Д.А. Современные подходы к диагностике и терапии иммунных и метаболических нарушений при опийной наркомании // Наркология. – 2002. – № 4. – С. 34–37. [Morozov GV, Zin'kovskij AK, Popyhov DA. Sovremennye podhody k diagnostike i terapii immunnyh i metabolicheskikh narushenij pri opijnoj narkomanii. *Narkologiya*. 2002;(4):34–37. (In Russ.)]
 21. Москвичев В.Г. Применение ноотропов в наркологической практике // Доктор. Ру. – 2004. – № 5. [Moskvichev VG. Primenenie nootropov v narkologicheskoy praktike. *Doktor. Ru*. 2004;(5). (In Russ.)]. Доступен по: info@medafarm.ru.
 22. Нурмухаметов Р. Ноотропные препараты в современной неврологии // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7. – № 2. – С. 7. [Nurmuhametov R. Nootropnye preparaty v sovremennoj nevrologii. *Russkij medicinskij zhurnal*. 1999;7(2):7. (In Russ.)]
 23. Парфенов В.А. Метаболическая терапия ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 25. – С. 1166–1169. [Parfenov VA. Metabolicheskaya terapiya ishemicheskogo insul'ta. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2002;(25):1166–1169. (In Russ.)]
 24. Преображенская И.С. Ноотропные препараты в гериатрической практике // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 5. – С. 13–16. [Preobrazhenskaya IS. Nootropnye preparaty v geriatricheskoy praktike. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2004;12(5):13–16. (In Russ.)]
 25. Прокудин В.Н. Транквилизаторы и ноотропы. Лекция 28 ноября 2001 г. [Prokudin VN. Trankvilizatory i nootropy. Lekciya 28 noyabrya 2001 g. (In Russ.)]
 26. Редькин Ю.В. Курс лекций по пропедевтической (базовой) фармакологии. В 2 т. Т. 2. – Омск, 1996. – 232 с. [Red'kin YuV. Kurs lekcij po propedevticheskoj (bazovoj) farmakologii. Vol. 2. Omsk; 1996. 232 p. (In Russ.)]
 27. Румянцева Г.М., Перевертова К.А., Левина Т.М., Марголина В.А. Антигематоксическая терапия сосудистых заболеваний головного мозга // Биологическая медицина. – 2002. – № 2. – С. 27–31. [Rumyanceva GM, Perevertova KA, Levina TM, Margolina VA. Antigomotoksicheskaya terapiya sosudistyh zabolevanij golovnogogo mozga. *Biologicheskaya medicina*. 2002;(2):27–31. (In Russ.)]
 28. Сиволоп Ю.П., Савченков В.А. Фармакотерапия в наркологии: Краткое справочное руководство / Под ред. Н.М. Жарикова. – М.: Медицина, 2000. – 352 с. [Sivolop YuP, Savchenkov VA. Farmakoterapiya v narkologii: Kratкое spravochnoe rukovodstvo. Ed by N.M. Zharikov. Moscow: Medicina; 2000. 352 p. (In Russ.)]
 29. Слижкова Ю.Б. Исследование эффективности препарата Луцетам при сосудистых заболеваниях и посттравматических поражениях ЦНС // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11. – № 15. – С. 852–855. [Slizkova YuB. Issledovanie ehffektivnosti preparata Lucetam pri sosudistyh zabolevaniyah i posttravmaticheskikh porazheniyah CNS. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2003;11(15):852–855. (In Russ.)]
 30. Смуглевич А.Б., и др. Диагностика и фармакотерапия депрессий у соматических больных. Депрессии и коморбидные расстройства. – М., 1997. – С. 250–260. [Smulevich AB, et al. Diagnostika i farmakoterapiya depressij u somaticheskikh bol'nyh. Depressii i komorbidnye rasstrojstva. Moscow; 1997. P. 250–260. (In Russ.)]
 31. Смуглевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. – М.: Беге, 2000. – 160 с. [Smulevich AB. Depressii v obshchemedicinskoj praktike. Moscow: Bereg; 2000. 160 p. (In Russ.)]
 32. Тиганов А.С. Психиатрия. Руководство для врачей: в 2 т. / Под ред. академика РАМН А.С. Тиганова. Т. 2. – М.: Медицина, 2012. – 895 с. [Tiganov AS. Psihiatriya. Rukovodstvo dlya vrachej v 2 tomah. Ed by AS. Tiganov. Vol. 2. Moscow: Medicina; 2012. 895 p. (In Russ.)]
 33. Титова Н.В. Современный взгляд на ноотропную терапию // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15. – № 24. – С. 1846–1850. [Titova NV. Sovremennyy vzglyad na nootropnuyu terapiyu. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2007;15(24):1846–1850. (In Russ.)]
 34. Федин А.И. Ноотропил. Новое об известном препарате // АиБ. – 1996. – № 2. – С. 44–49. [Fedin AI. Nootropil. (In Russ.)]

- Novoe ob izvestnom preparate. *AiB*. 1996;(2):44-49. (In Russ.)]
35. Чайка Л.А., Белостоцкая Л.И., Гомон О.Н., и др. Комбинация пирacetамa и циннаризина — первый отечественный препарат в лечении цереброваскулярных заболеваний // *Здоровье Украины*. — 2015. — № 19. — С. 56. [Chajka LA, Belostockaya LI, Gomon ON, et al. Kombinaciya piracetama i cinnarizina — pervyj otechestvennyj preparat v lechenii cerebrovaskulyarnyh zabolevanij. *Zdorov'e Ukrainy*. 2015;(19):56. (In Russ.)]
36. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П., и др. Нootропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике // *Вестник Рос. воен.-мед. академии*. — 2001. — Т. 1. — № 5. — С. 24–29. [Shabalov NP, Skoromec AA, Shumilina AP, et al. Nootropnye i nejroprotektornye preparaty v detskoj nevrologicheskoj praktike. *Vestnik Ros Voen-med Akademii*. 2001;1(5):24-29. (In Russ.)]
37. Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю. Биология алкоголизма. — СПб.: Лань, 1998. — 272 с. [Shabanov PD, Kalishevich SYu. *Biologiya alkogolizma*. Saint Petersburg: Lan'; 1998. 272 p. (In Russ.)]
38. Шабанов П.Д. Основы наркологии. — СПб.: Лань, 2002. — 560 с. [Shabanov PD. *Osnovy narkologii*. Saint Petersburg: Lan'; 2002. 560 p. (In Russ.)]
39. Шабанов П.Д. Психофармакология — СПб.: Элбис-СПб, 2008. — 416 с. [Shabanov PD. *Psihofarmakologiya*. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2008. 416 p. (In Russ.)]
40. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // *Рус. мед. журнал*. — 1999. — № 5. — С. 3–7. [Yahno NN, Damulin IV. Discirkulyatornaya (sosudistaya) ehncefalopatiya. *Russkij medicinskij zhurnal*. 1999;(5):3-7. (In Russ.)]
41. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // *Невролог. журн.* — 2006. — Т. 11. Прилож. 1. — С. 4–12. [Yahno NN. Kognitivnye rasstrojstva v nevrologicheskoj klinike. *Nevrolog zhurn.* 2006;11(Suppl.1):4-12. (In Russ.)]
42. Alberts B, Bray D, Levis J, et al. *Molecular biology of cell*. Edition. N.Y.: Garland publishing Inc.; 1994.
43. Alebich-Kolbah T, Hirs-Starcevic S. Determination of piracetam in serum by gas chromatography. *J Chromatogr*. 1990;526:556-561. doi: 10.1016/S0378-4347(00)82540-2.
44. Benesova O. The effect of nootropic drugs on the susceptibility to audiogenic seizures in rats. *Act Nerv Super (Praha)*. 1980;22:192-193.
45. Billardon M, et al. *J Intern Medicine*. 1992;257:115-118.
46. Brandao F, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A. Piracetam impedes hippocampal neuronal loss during withdrawal after chronic alcohol intake. *Alcohol*. 1995;12(3):279-288. doi: 10.1016/0741-8329(94)00107-O.
47. Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Mov Dis*. 1993;8:63-68. doi: 10.1002/mds.870080112.
48. Buresová O, Bures J. Piracetam-induced facilitation of interhemispheric transfer of visual information in rats. *Psychopharmacologia*. 1976;46(1): 93-102. doi: 10.1007/BF00421555. PMID1257371.
49. Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*. 1993;47: H217-222. doi: 10.1159/000139100.
50. Croisile B, Trillet M, Fondarai J, et al. Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43:301-305. doi: 10.1212/WNL.43.2.301.
51. Deberdt W. Global results treatment in elderly patients with cognitive disturbances. Symposium: Piracetam — 5 year Progress in Pharmacology and Clinics. *Athen*; 1990:81-89.
52. De Rosa A, Striano P, Barbieri F, et al. Suppression of myoclonus in SCA2 by piracetam. *Mov Dis*. 2006;21:116-118. doi: 10.1002/mds.20683.
53. Dormehl IC, Jordaen B, Oliver DW, Croft S. SPECT monitoring of improved cerebral blood flow during long-term treatment of elderly patients with nootropic drugs. *Clin Nucl Med*. 1999;24(1):29-34. doi: 10.1097/00003072-199901000-00007.
54. Enderby P, Broeckx J, Hospers W, et al. Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 1994;17:320-331. doi: 10.1097/00002826-199408000-00003.
55. Fischer F, Ehrlich E, Hoffmann H, Hoffmann W. *Neuropsychiatrie*. 1993;7(3):147-152.
56. Fischer W, Kittner H, Regenthal R, et al. Effects of piracetam alone and in combination with antiepileptic drugs in rodent seizure models. *J Neural Transm*. 2004;111:1121-1139. doi: 10.1007/s00702-004-0155-6.
57. Flicker L. Piracetam. In: *Evidence-based Dementia Practice*. Ed. by N. Qizilbash et al. Oxford: Blackwell Publishing; 2002:546-548.
58. Freidman JI. Cognition in schizophrenia. Impairments, Importance and Treatment Strategies. T. Sharma, Ph. Harvey, eds. Oxford — New-York: Oxford University Press; 2000:303-332.
59. Genton P, Guerrini R, Remy C. Progressive Myoclonus Epilepsy. Piracetam Symposium, Brussels, 4 October. 1997:4-5.
60. Giurgea CE. Vers une pharmacologie de l'active entegreative du cerveau. *Actual Pharmacol*. 1972;25:115-156.
61. Gobert JG, Baltes EL. Availability and plasma clearance of piracetam in man. *Farmaco*. 1977;3:84-91.
62. Gobert JG. Genese d un medicament: le piracetam. *Metabolisation et biochimique*. *J Pharm Belg*. 1972;27:281-304.
63. Gouliaev AH, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Research Reviews*. 1994;19(2): 180-222. doi: 10.1016/0165-0173(94)90011-6.
64. Gualtlen F, Manetti D, Romanelli MN, Ghelardini C. Design and study of piracetam-like nootropics, controversial members of the problematic class of cognition-enhancing drugs. *Curr Pharm Des*. 2002;8:125-138. doi: 10.2174/1381612023396582.
65. Hawkins CA, Mellanby JH. Piracetam potentiates the anti-epileptic action of carbamazepine in chronic experimental limbic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1986;74(109):117-121. doi: 10.1111/j.1600-0404.1986.tb04871.x
66. Herrmann WM, Stephan K. *Int Psychogeriatr*. 1992;4(1):25-44. doi: 10.1017/S1041610292000887.

67. Huber W. The role of piracetam in the treatment of acute and chronic aphasia. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32:38-43. doi: 10.1055/s-2007-979235.
68. Israel L. Memory training programs (MTPs) combined with drug therapy in primary care, including patients with age-associated memory impairment. Symposium: Piracetam — 5 year Progress in Pharmacology and Clinics. Athen;1990:39-43.
69. Karoutas GA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of piracetam in patients with acute ischaemic cerebral infarct in the carotid territory. Symposium. Piracetam — 5 year Progress in Pharmacology and Clinics. Athen;1990:135-138.
70. Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss WD. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of post-stroke aphasic patients. *Stroke*. 2000;31:2112-2116. doi: 10.1161/01.STR.31.9.2112.
71. Koskiniemi M, Van Vleymen B, Hakamies L, et al. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: A multicentre, randomised, double blind, cross-over study comparing the efficacy and safety of high dosages of piracetam with placebo. *Journal Neurosurgery*. 1987;5:129-139. doi: 10.1136/jnnp.64.3.344.
72. Kulkarni SK, Jog MV. Facilitation of action by anticonvulsant agents against picrotoxin induced convulsions. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1983;81:332-334. doi: 10.1007/BF00427572.
73. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-1223. doi: 10.1056/NEJMoa051688.
74. Mondadori C, Schmutz M, Baltzer V. Potential of the anticonvulsant effects of antiepileptic drugs by "nootropics", a potential new therapeutic approach. *Acta Neurol Scand*. 1984;69:131-132. doi: 10.1111/j.1600-0404.1984.tb05679.x.
75. Mondadori C, Schmutz M. Synergistic effects of oxiracetam and piracetam in combination with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand*. 1986;74(109):113-116. doi: 10.1111/j.1600-0404.1986.tb04870.x.
76. Müller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G., Mendlewicz J., eds. Nreatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation. *Int Acad Biomed Drug Res Basel: Karger*. 1992;2:35-40.
77. Müller WE, Eckert GP, Eckert A. Piracetam: Novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32(1):2-9. doi: 10.1016/S0006-2952(96)00463-7.
78. Müller WE, Koch S, Scheuer K, et al. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol*. 1997;53:135-140. doi: 10.1016/S0006-2952(96)00463-7.
79. Müller WE. Nootropika. Therapie der Demenz zwischen Anspruch und Wirklichkeit. *Munch Med Wschr*. 1988;130(31-32):575-579.
80. Nietsch P, Worz K. *Therapiewoche*. 1989;39:2909-2915.
81. Olpe H-R, Steinmann MW. The activating action of vin-camine, piracetam and hydergin on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol*. 1981;33:249-251. doi: 10.1016/S0163-1047(81)91716-7.
82. Oosterveld WJ. Piracetam effectiveness in vertigo. Piracetam Symposium, Brussels, 4 October; 1997:10-11.
83. Orgogozo JM. Piracetam Acute Stroke Study (PASS). Piracetam Symposium, Brussels, 4 October; 1997:2-3.
84. Pilch H, Müller WE. Piracetami elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology*. 1988;94:74-78. doi: 10.1007/BF00735884.
85. Piracetam. Drugdex Drug Evaluations (in Micromedex(r)). Healthcare Series Database. 2000;103:3.
86. Segonia G, Porras A, Del Arco A, Mora F. Glutamatergic neurotransmission in aging: A critical perspective. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:1-29. doi: 10.1016/S0047-6374(00)00225-6.
87. Starkstein SE, Cohen BS, Fedoroff P, et al. Relationship between anxiety disorders and depressive disorders in patients with cerebrovascular injury. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(3):246-251. doi: 10.1001/arch-psyc.1990.01810150046008.
88. Stoll L, Schubert T, Müller WE. Age-related deficits of central muscarinic receptor function in the mouse: Partial restoration by chronic piracetam treatment. *Neurobiol Aging*. 1992;13:39-44. doi: 10.1016/0197-4580(92)90006-J.
89. Terry AVJr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: Recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306:821-827. doi: 10.1124/jpet.102.041616.
90. Trillet M, et al. The IX Conference of the South-East European Society for Neurology and Psychiatry. Thessaloniki, Greece. 1992;9:23.
91. Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry*. 1980;15:150-156.
92. Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13:217-224. doi: 10.1007/s11064-011-0450-1.
93. Winblad B. Piracetam: A review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*. 2005;11:169-182. doi: 10.1111/j.1527-3458.2005.tb00268.x.
94. Wurtman RJ, Magic SG, Reinstein DK. Piracetam decreases hippocampal acetylcholine levels in rats. *Life Sci*. 1981;28:1091-3. doi: 10.2165/00023210-199809001-00003.

◆ Информация об авторе

Виктор Васильевич Востриков — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и доказательной медицины с курсом клинической медицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: virtorsvarog1957@yandex.ru.

◆ Information about the author

Victor V. Vostrikov — PhD, MD (pharmacology), associate Professor, Dept. of Pharmacology and Evidence-Based Medicine with the Course of Clinical Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. St Petersburg, Russia. E-mail: virtorsvarog1957@yandex.ru.

Пирацетам в лечении инсульта и когнитивных расстройств

А.И. Федин

Несмотря на почти 30-летний период, прошедший с открытия ноотропов, этот класс психотропных препаратов до настоящего времени остается самым дискуссионным. Дискуссионный характер ноотропов предопределил еще автор ноотропной концепции Giurgea, который писал, что ноотропные средства фактически неэффективны в классических нейрорепсихофармакологических экспериментах и не имеют типичных психофармакологических показаний.

Пирацетам (2-охо-pyrrolidone) был разработан в середине 1960-х годов компанией UCB pharmaceutical в Бельгии и первоначально использовался для лечения морской болезни. Между 1968 и 1972 г. произошел «взрыв» исследований по пирацетаму, которые открыли его способность облегчать обучение, предупреждать амнезию, вызываемую гипоксией и электрошоком, и ускорять возвращение ЭЭГ к норме у животных, перенесших гипоксию. К 1972 г. было опубликовано 700 статей по пирацетаму. В 1972 г. его фармакологическая уникальность привела Giurgea, руководителя группы исследователей пирацетама и координатора исследований в UCB, к формулировке полностью новой категории лекарств: ноотропных препаратов.

Согласно концепции Giurgea ноотропные препараты должны иметь следующие характеристики:

- 1) повышение обучаемости и улучшение памяти;
- 2) повышение устойчивости способностей к обучению и запоминанию при состояниях, которые ведут к их нарушению (например, при гипоксии);

3) защита мозга от различных физических и химических повреждений (например, от интоксикации барбитуратами);

4) увеличение эффективности механизмов тонического кортикального/субкортикального контроля;

5) отсутствие обычных для других психотропных препаратов фармакологических эффектов, таких как седативное действие или стимуляция моторики, и одновременно – малое число побочных эффектов и чрезвычайно низкая токсичность.

На протяжении последующих 30 лет при исследовании других ноотропных препаратов значение характеристик раздела 5, первоначально сформулированного Giurgea, многими исследователями постепенно нивелировалось. Тем не менее ноотропы представляют уникальный класс препаратов с широким спектром действия (улучшение восприятия, защита мозга), низкой токсичностью и низкой частотой побочных эффектов. В качестве интересного комментария можно отметить, что ни один из ноотропных препаратов не потребовал специального административного разрешения (Food & Drug Administration) для применения в США.

В последние годы в связи с прогрессом в области нейробиологии, молекулярной биологии, экспериментальной и клинической фармакологии появилось большое число исследований, в том числе клинко-фармакологических, позволяющих с современной точки зрения представить механизм действия и области применения ноотропных препаратов. Особенно много работ посвящено изучению пирацетама, который до настоящего времени остается «эталонным» ноотропным препаратом.

Большое число работ посвящено изучению действия пирацетама в эксперименте. Ключевой особенностью пирацетама является отсутствие токсичности. Пирацетам изучался на многих животных: золотых рыбках, мышах, крысах, морских свинках, кроликах, кошках, копытных и обезьянах. В острых исследованиях на токсичность препарата с определением летальной дозы (ЛД₅₀) пирацетама этот эффект не был получен у крыс даже при внутривенном введении 8 г/кг веса тела (эта доза эквивалентна 700 г пирацетама для человека весом 70 кг). Сходные данные получены при исследовании ЛД₅₀ у мышей, крыс и собак. Также не было отмечено каких-либо тератогенных эффектов и поведенческой толерантности. Таким образом, пирацетам рассматривается как один из наиболее токсикологически безопасных препаратов.

С самых ранних этапов изучения пирацетама неоднократно была показана его способность частично или полностью предупреждать или нивелировать токсическое действие широкого спектра химикатов и состояний. Paula-Barbosa et al. определили, что длительное (12 мес) включение в рацион крыс алкоголя значительно увеличивало образование балластного пигмента липофусцина в клетках мозга. Включение в рацион высоких доз пирацетама существенно уменьшало уровень липофусцина у этих животных.

Пирацетам увеличивал выживаемость у крыс, перенесших тяжелую гипоксию, уменьшал или нивелировал вызванные гипоксией амнезию и затруднение обучаемости, ускоряя постгипоксическое выздоровление и уменьшая время ренормализации ЭЭГ.

Как уже говорилось, в последнее время опубликовано много работ, поз-

Анатолий Иванович Федин – профессор, зав. кафедрой неврологии ФУВ РГМУ.

воляющих с современной точки зрения представить механизм действия и области применения пирacetамa.

Основной механизм действия пирacetамa связан с изменением метаболических, биоэнергетических процессов в нервной клетке, повышением скорости оборота информационных макромолекул и активацией синтеза белка. Это находит отражение в результатах множества исследований, проведенных в последние десятилетия.

Влияние пирacetамa на утилизацию кислорода и обмен глюкозы зависит от условий, в которых протекает этот процесс – аэробных или анаэробных. В аэробных условиях пирacetам увеличивает поглощение кислорода и гликолиз приблизительно на 30%. В условиях гипоксии пирacetам усиливает гликолиз за счет активации пентозофосфатного цикла с образованием НАДФ · Н – важнейшего источника энергии для мозгового обмена веществ. Кроме того, в условиях гипоксии пирacetам увеличивает синтез аденозинтрифосфата (АТФ) и кругооборота АТФ–цАМФ в нейроне. Причем, как показано во многих работах, этот процесс происходит не за счет анаэробного окисления, так как уровень лактата при этом не повышается. Некоторые авторы предполагают, что такое увеличение синтеза АТФ без повышения уровня лактата может быть результатом включения пока еще не изученных путей метаболизма кислорода. Индукция пирacetамa пентозафосфатного, гексозафосфатного циклов и аденилаткиназы также, вероятно, в конечном счете ведет к улучшению утилизации кислорода в головном мозге.

В процессе применения пирacetамa происходит увеличение или активация фосфолипаз с повышением обмена фосфатилхолина и фосфатидилэтаноламина, белкового синтеза, а также синтеза и кругооборота цитохрома-b5. При этом пирacetам увеличивает текучесть мембраны при старении и ингибирует процессы перекисного окисления липидов.

Исследовалось влияние пирacetамa на основные нейромедиаторные

процессы. Несмотря на то что по своей химической структуре пирacetам можно рассматривать как циклическое производное ГАМК, согласно данным фармакокинетического исследования препарата циклическая часть его молекулы не подвергается размыканию с образованием ГАМК, которая могла бы оказывать прямой эффект. В связи с этим у пирacetамa не было выявлено собственных участков связывания и не обнаружен аффинитет к большинству известных рецепторов – α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторам, мускариновым, серотониновым, опиатным, дофаминовым, аденозиновым и бензодиазепиновым. Вместе с тем пирacetам усиливает сопряжение между глутаматными рецепторами и фосфолипазой С, а также вызывал увеличение максимальной чувствительности специфических сайтов для 3Н AMPA-рецепторов в синаптических мембранах коры мозга крыс. Кроме того, у пирacetамa выявлена способность влиять на NMDA-рецептор путем изменения ионных токов кальция, натрия и калия.

Сравнительное исследование влияния пирacetамa на уровень биогенных моноаминов в коре мозга, полосатом теле, гипоталамусе и стволе мозга показало, что он разнонаправленно влияет на основные нейромедиаторные системы в различных участках головного мозга. Так, препарат достоверно повышает содержание серотонина (5-НТ) во фронтальной коре мозга и уменьшает – в полосатом теле, гипоталамусе и стволе мозга. Уровень дофамина под воздействием пирacetамa повышается во фронтальной коре и полосатом теле. Влияние пирacetамa на холинергическую систему мозга проявляется в усилении синтеза и выброса ацетилхолина, обратного захвата холина в мозге, повышении чувствительности и числа мускариновых рецепторов. При исследовании скорости оборота моноаминов установлено, что пирacetам ускоряет оборот дофамина в коре мозга и гипоталамусе и замедляет его в полосатом теле, ускоряет оборот норадреналина в стволе мозга и замедляет его в поло-

сатом теле и гипоталамусе, ускоряет оборот нейромедиатора 5-НТ в коре мозга и замедляет его в полосатом теле, гипоталамусе и стволе.

Пирacetам имеет незначительное сродство к глутаматным рецепторам, зато оказывает различные эффекты на нейротрансмиссию глутамата. Одним из подтипов глутаматного рецептора является AMPA-рецептор. Микромолекулярные количества пирacetамa (уровень, который достигается при приеме пирacetамa перорально) повышают эффективность AMPA-вызванного инфлюкса кальция (который “возбуждает” нервные клетки до разряда) в нейронах. Пирacetам также увеличивает максимальную плотность AMPA-рецепторов в синаптических мембранах коры мозга крыс с помощью задействования тех AMPA-рецепторов, которые в норме не принимают участия в синаптической трансмиссии. Более того, высокие дозы вводимого пирacetамa уменьшали содержание глутамата в мозге мышей и соотношение глутамат/GABA, указывая на увеличение возбуждения нервной активности.

На микромолекулярном уровне пирacetам потенцирует калий-вызываемое выделение глутамата из гиппокампальных нервов. Следует учитывать, что ацетилхолин и глутамат – два наиболее значимых центральных “активирующих” нейротрансмиттера, которые обеспечивают воздействие ацетилхолин/глутаматной системы на настороженность, сосредоточенность, внимание, память и обучение. Действие пирacetамa на ацетилхолин/глутаматную нейротрансмиссию должно играть преимущественную роль в улучшении умственных способностей и памяти. Хотя известно, что пирacetам почти не имеет побочных эффектов или они минимальны, интересно отметить отдельные сообщения о его побочных эффектах в виде тревожности, инсомнии, возбужденности, раздражительности и тремора, являющихся идентичными симптомам чрезмерной нейроактивности ацетилхолин/глутамата.

Таким образом, пирacetам не рассматривается как значимый агонист

(прямой активатор) или ингибитор синаптического действия большинства нейротрансмиттеров. По мнению Pereu и Spignoli, основных исследователей ноотропов в эксперименте, дериваты пирролидина (пирацетам и другие рацетамы) имеют небольшое сродство или совсем не имеют сродства к рецепторам ЦНС для дофамина, глутамата, серотонина, GABA и бензодиазепина. Они также отмечают, что ноотропные препараты типа пирацетама повышают нейрональную возбудимость (электрическую активность) внутри специфических нейрональных путей.

Интересные данные получены Keil et al. (2006) по изучению в эксперименте влияния пирацетама на окислительный стресс. Многие состояния, связанные с окислительным стрессом, такие, например, как гипоксия, гипогликемия и старение, закономерно приводят в конце концов к митохондриальной дисфункции, включающей снижение митохондриального мембранного потенциала и уменьшение образования АТФ. Лечение пирацетамом улучшало потенциал митохондриальной мембраны и образование АТФ клетками. Пирацетам (в дозе 500 мкМ) вызывал практически полное восстановление потенциала мембраны и уровня АТФ. Лечение мышей пирацетамом было также связано с улучшением митохондриальной функции в отдельных мозговых клетках. Значительное улучшение было отмечено у пожилых животных и в меньшей степени – у молодых. Положительное влияние на окислительный стресс проявлялось в снижении антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и глутатион редуктаза), активность которых повышается как адаптивный ответ на увеличение окислительного стресса с возрастом, только в мозге пожилых мышей. Стабилизация и защита митохондрий может быть важным механизмом для объяснения многих улучшающих эффектов пирацетама у пожилых больных.

В ряде работ показано положительное влияние пирацетама на реологические свойства крови. Peuvot et al. (1995) при применении ядерно-

магнитного резонанса отметили свойство пирацетама по улучшению деформируемости эритроцитов. Препарат индуцирует структурную модификацию липосом за счет изменений фосфадитилхолина и фосфатидилэтаноламина. Конформационный анализ позволил интерпретировать эффекты пирацетама на мембранную модель эритроцита: специфическое взаимодействие между молекулами препарата и молекулами фосфатов индуцирует новую организацию комплексов препарат-фосфолипид, способствующую пластичности эритроцитов.

Muller et al. (1997) в эксперименте также выявили, что длительное применение пирацетама в дозе 300 мг/кг/сут достоверно улучшало мембранную пластичность, что во многом объясняет положительные свойства пирацетама.

По данным Winblad (2005), пирацетам увеличивает деформируемость эритроцитов и уменьшает их адгезию в эндотелии сосудов, нормализует повышенную агрегацию тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию крови.

Следует сделать вывод о том, что исследования в области экспериментальной фармакологии, выполненные в последние годы, позволили выделить основные фармакологические эффекты, присущие пирацетаму:

1) улучшение процессов обучения и памяти у интактных животных при использовании стандартных условно-рефлекторных методов;

2) коррекция нарушений обучения и памяти, вызванных различными внешними воздействиями (электрошок, гипоксия, ишемия, введение химических веществ, депривация сна);

3) повышение устойчивости мозга к различным неблагоприятным воздействиям (гипоксия, интоксикация, понижение или повышение температуры);

4) стабилизация и защита митохондрий от накопления свободных радикалов и последствий окислительного стресса;

5) улучшение реологических свойств крови, связанное с повышением пластичности эритроцитов и уменьшением повышенной агрегации тромбоцитов;

6) специфические эффекты на вызванные потенциалы и спектры мощности ЭЭГ – увеличение амплитуд транскаллозальных вызванных потенциалов, усиление спектра мощности ЭЭГ коры и гиппокампа, увеличение доминирующего пика, сглаживание межполушарной асимметрии;

7) коррекция нарушений функций ЦНС и неврологических дефицитов, возникающих при старении и у молодых животных, родившихся от самок, подвергшихся вредным воздействиям (алкоголизация, интоксикация, гипоксия);

8) дополнительные (сопутствующие) психотропные эффекты.

Благодаря своим свойствам пирацетам нашел чрезвычайно широкое применение для лечения различных когнитивных нарушений, в том числе мнестических, возникающих вследствие гипоксии, интоксикации, острого или хронического алкоголизма, травм и различных дегенеративных поражений мозга и т.п. Пирацетам применяется для: улучшения умственной деятельности человека, особенно в пожилом и старческом возрасте; восстановления нормального темпа умственного развития у детей; лечения дислексии, вестибулярных нарушений, сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, тромбофлебит, инсульт) и заболеваний крови (анемии), а также для повышения устойчивости организма к экстремальным условиям. В настоящем обзоре представлены сведения о применении пирацетама при инсульте и лечении когнитивных расстройств с точки зрения доказательной медицины. Эти исследования стали проводиться с начала 1990-х годов.

В первое рандомизированное мультицентровое исследование (Enderby et al., 1994) было включено 158 больных с ишемическим инсультом, среди которых было 67 больных с афазией. Для оценки эффективности пирацетама применялись стандартные тесты функциональной активности (индекс Barthel, тест Kuriansky), тест афазии (Aachen Aphasia Test) и тест восприятия (Rivermead Perception

Assessment Battery). Через 12 нед в группе с афазией, леченной пирацетамом, было выявлено статистически значимое улучшение афатических расстройств по сравнению с плацебо. Существенной разницы других неврологических показателей в двух группах больных через 12 нед от начала инсульта выявлено не было.

В рандомизированном мультицентровом исследовании PASS (Piracetam in Acute Stroke Study) пирацетам назначался 927 больным с ишемическим инсультом внутривенно в дозе 12 г/сут 4 нед и в последующие 8 нед в дозе 4,8 г/сут перорально. В первой подгруппе (460 больных) лечение начиналось в первые 6 ч от начала инсульта, во второй подгруппе – начало лечения было отсрочено свыше 6 ч. Выявлено, что в подгруппе с ранним началом лечения по сравнению с плацебо были статистически значимыми лучший регресс неврологических симптомов ($p = 0,07$), улучшение показателей функциональной активности ($p = 0,02$) и более выраженный регресс афатических расстройств ($p = 0,02$). В большей степени это проявлялось при раннем лечении пирацетамом больных с инсультом средней тяжести и тяжелым инсультом. Показатели летальности между подгруппами и плацебо существенно не различались.

В продолжение этого в исследовании PASS II были включены только больные с инфарктом в системе средней мозговой артерии (800 больных), лечение которых было начато в первые 6 ч от начала инсульта. Лечение пирацетамом проводилось по той же схеме, что и в предыдущем исследовании. Результаты данного исследования были опубликованы в 2001 г. (Orgogoso et al.). При использовании теста Frenchay Aphasia Screening было установлено статистически значимое улучшение состояния больных с афатическими расстройствами при лечении пирацетамом по сравнению с плацебо. Через 4 нед от начала лечения выявлена эффективность пирацетама в виде большего регресса очаговых неврологических симптомов по шкале Orgogoso и большей функциональной

активности по индексу Barthel. У больных без афазии через 12 нед менее выраженными по сравнению с группой плацебо были постинсультные когнитивные расстройства по шкале Mini-Mental State Examination. Назначение пирацетама, как и в предыдущем исследовании, не влияло на летальность при инсульте.

Эффективность пирацетама при восстановлении речевых функций оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в 2000 г. (Kessler et al.). Показано достоверное повышение уровня метаболизма по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в речевых зонах левого полушария и достоверное улучшение речевых функций по сравнению с контролем при лечении пирацетамом в дозе 4,8 г/сут.

Нейропсихологическое тестирование в другом рандомизированном исследовании обнаружило значимое восстановление афазии в группе лечения по сравнению с группой плацебо, при этом в леченной пирацетамом группе отмечалось существенное смещение индекса α -активности от лба к затылку, что связано, возможно, с восстановлением кортико-таламических связей (Szelies et al., 2001).

В аналогичном исследовании (Bakheit, 2004) было показано, что пирацетам эффективен только при острой постинсультной афазии и неэффективен при хронической афазии.

Представляют интерес данные рандомизированного исследования (Kessler et al., 2000), проведенного с применением ПЭТ у больных с постинсультной афазией. Пирацетам назначался больным в дозе 4,8 г/сут, одновременно проводились интенсивные логопедические занятия. $H_2^{15}O$ -ПЭТ регистрировалась во время активации словесными заданиями. Мозговой кровоток регистрировался в 14 речевых зонах полушария мозга. В результате исследований при лечении пирацетамом выявлено статистически значимое уменьшение афатических расстройств в исследуемой группе. При назначении пирацетама получено увеличение кровотока в левой попе-

речной височной извилине, левой триангулярной части нижней лобной извилины и в задней части левой верхней височной извилины. В группе плацебо увеличение кровотока получено при выполнении словесных заданий только в зоне, связанной с вокализацией.

Международным общественным объединением высококвалифицированных врачей – Кокрановским сотрудничеством – проведено по специальной методике аналитическое обобщение проведенных исследований по применению пирацетама при ишемическом инсульте (Cochrane Database Syst. Rev. 2001; 4: CD000424). Проведен анализ 52 исследований, из которых было отобрано 10. В большинстве из них страдало качество методологии исследования, и осталось только одно, удовлетворяющее всем необходимым критериям. Это исследование охватывало большое количество пациентов, которые получали пирацетам, бифемалан, пирибедил, бромкриптин, идебенон и декстран 40. Выявили незначительно лучшие результаты в конце исследования у больных, получавших пирацетам. Наиболее значимый вывод обзора в том, что лечение пирацетамом может быть эффективным в лечении афазии после инсульта.

В опубликованном в 2006 г. Кокрановском обзоре повторно проведена оценка эффективности пирацетама при ишемическом инсульте (Cochrane Database Syst. Rev. 2006. № 2. CD000419). Три больших исследования включили 1002 человека, в возрасте 40–85 лет, в равной пропорции полов. Ограниченность данных не показала различий между группами лечения и контрольной по функциональным исходам, структуре летальности. О побочных эффектах не сообщалось. Сделан вывод, что доказательств для суждения о влиянии препарата недостаточно. Недостатком этого анализа можно считать то, что не приведены данные о времени назначения пирацетама от начала инсульта, его суточных дозах и локализации инфаркта мозга.

Таким образом, при анализе применения пирацетама в остром периоде можно считать доказанной эффек-

тивность пирacetамa при лечении инфаркта мозга в системе средней мозговой артерии (протекающего с афазией). Обращают на себя внимание исследования с применением ПЭТ, подтверждающие эту точку зрения. Исследования по изучению эффективности лечения инфаркта мозга в системе средней мозговой артерии пирacetамом, назначенным в адекватной суточной дозе в период “терапевтического окна”, должны быть продолжены.

Пирacetам получил широкое распространение при лечении когнитивных расстройств пожилого возраста, в том числе психоорганического синдрома различного генеза. W. Herrmann и K. Stephan провели реанализ ранее опубликованных данных третьей фазы клинических испытаний пирacetамa. В ходе проспективного рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования 130 пациентов, не менее 2 лет страдающих психоорганическим синдромом в рамках деменций различного типа, в течение 3 мес принимали пирacetам в дозе 4800 мг/сут. В задачи работы входила сравнительная оценка степени эффективности в 2 подгруппах больных: с сенильной деменцией альцгеймеровского типа (СДАТ) и мультиинфарктной деменцией (МИД). Методы исследования включали: шкалу общего клинического впечатления (CGI), заполняемую врачами, шкалу оценки состояния гериатрических пациентов Sandoz (SCAG), используемую клиническими психологами, и шкалу оценки состояния гериатрических пациентов BGP, заполняемую средним медицинским персоналом. Кроме того, использовались краткий синдромальный тест STK и тест Бентона. Продemonстрировано улучшение на 50% и выше ($p < 0,001$) по трем из четырех исследуемых показателей при лечении пирacetамом, в то время как в группе плацебо эти величины составили 0–6%. При этом степень эффективности препарата не различалась в диагностических подгруппах (у пациентов с СДАТ и МИД).

Другое 6-месячное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование проводилось при изучении

81 пациента с характерными симптомами средней степени выраженности (3–4-я стадия по шкале Рейсберга). Первая группа (43 пациента) получала пирacetам по 6 г в день в течение первого месяца и по 3 г в день в течение следующих 5 мес. Вторая группа (38 пациентов) весь период получала плацебо. Для оценки эффективности лечения до него, а также после 3-го и 6-го месяцев лечения применялись гериатрические оценочные шкалы и психометрические тесты. Результаты исследования свидетельствовали, что пирacetам по сравнению с плацебо существенно повышал первоначальные показатели психометрических тестов. Особенно значительное отличие пирacetамa от плацебо проявилось в поведенческих тестах, что позволило авторам сделать вывод о способности пирacetамa улучшать самостоятельность и взаимодействие с окружающей средой у таких пациентов.

А.С. Аведисовой с соавт. (2000) проведен анализ крупных многоцентровых исследований эффективности пирacetамa у пожилых пациентов с разнообразной психоневрологической симптоматикой. В этих исследованиях проводилась количественная оценка общего улучшения самочувствия после лекарственной терапии, отмечаемая как объективно, так и самими пациентами. Следует обратить внимание на то, что применение пирacetамa наряду с улучшениями в когнитивной сфере сопровождалось редукцией сопутствующей психопатологической симптоматики – депрессивных и других расстройств.

В открытом многоцентровом исследовании 5306 пациентов (в возрасте 14–96 лет) с признаками цереброваскулярной недостаточности пирacetам назначался (1200 мг/сут) в течение 4 нед. В последующем 42 пациента в возрасте моложе 45 лет и 270 пациентов, получавших дополнительную терапию, были исключены из анализа. После 4 нед терапии пирacetамом общее улучшение состояния отмечено у 88% пациентов, отсутствие изменений – у 11,5%, ухудшение – у 0,5%. При этом число пациентов с

головокружением сократилось с 3265 до 960 (улучшение на 70,6%), со снижением мотивации – с 3803 до 1185 (68,8%), с выраженной утомляемостью – с 4255 до 1474 (65,4%), с депрессией – с 2238 до 830 (62,9%), со снижением концентрации внимания – с 4676 до 1759 (62,4%), со снижением адаптации – с 1566 до 623 (60,2%), со звоном в ушах – с 2064 до 888 (57%), с ухудшением восприятия – с 4518 до 2086 (53,8%), с нарушением сна – с 3024 до 1690 (44,1%). Переносимость препарата была оценена как очень хорошая: лишь у 339 (6,6%) пациентов отмечены незначительные побочные эффекты – нарушения сна, желудочно-кишечные расстройства, возбуждение, головные боли.

Сходные данные получены в ходе другого многоцентрового исследования, в котором оценивалась эффективность пирacetамa у 11 654 пациентов, средний возраст которых составлял 64 года. Более чем у 70% пациентов отмечалось нарушение памяти. Другие расстройства были представлены головокружением (650 пациентов), артериальной гипертензией (423), головными болями (320) и депрессией (213). Лечение пирacetамом проводили в течение 90 дней в различных дозировках: у пациентов моложе 60 лет – по 2 капсулы 3 раза в день (2400 мг/сут), у пациентов старше 60 лет – питьевой раствор по 1 г три раза в день (3 г/сут). Пациентов обследовали перед началом терапии, на 45-й и 90-й день лечения. Результаты исследования показали высокую эффективность пирacetамa: 70% врачей и 90% пациентов отметили положительные эффекты препарата и только 7% пациентов жаловались на побочные эффекты.

При длительном, в течение 1 года, амбулаторном лечении больных СДАТ назначались повышенные дозы пирacetамa (8 г/сут перорально). Выявлено статистически значимое улучшение показателей тестов на внимание и память (тест Buschke Selective Reminding). В этой работе получено также улучшение церебрального метаболизма глюкозы по данным ПЭТ (Croisile et al., 1991).

В опубликованном в 2002 г. Waegemans et al. метаанализе (по методике Кокрановской группы) применения пирацетама в лечении когнитивных расстройств, включающем 19 рандомизированных исследований, продемонстрирована статистически значимая разница между индивидуальными показателями при лечении больных пирацетамом и плацебо. Результаты анализа подтверждают общую эффективность пирацетама при лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами.

Во всех исследованиях, в которых доказана эффективность применения пирацетама, назначались большие суточные дозы (2,4–4,8–8 г/сут), что делает неудобным, особенно у пациентов пожилого возраста при наличии других соматических заболеваний, применение таблетированных форм пирацетама в разовой дозе 200–400 мг, которые выпускает отечественная промышленность. Преимущество имеют высокодозные формы препарата (таблетки по 800 или 1200 мг). В случаях ос-

трого инсульта рекомендуемые дозировки внутривенных инфузий в течение первых 2 нед заболевания составляют 12 г/сут, что нужно учитывать при применении ампулированных растворов.

В литературе последних лет появился термин “умное лекарство” (smart-drug), которое обладает минимальными побочными и нежелательными эффектами и низкой токсичностью. К такой группе лекарств отнесен и пирацетам при лечении когнитивных расстройств (Smart drugs: enhancing cognitive function with piracetam, 1999).

Рекомендуемая литература

- Аведисова А.С. и др. // Психиатрия и психофармакотер. 2004. Т. 6. № 4. С. 189.
- Авруцкий Г.Я., Нисс А.И. // Фармакология ноотропов. М., 1989. С. 112.
- Воронина Т. А. // Фармакология ноотропов. М., 1989. С. 8.
- Enderby P. // Clin. Neuropharmacol. 1994. V. 17. № 4. P. 320.
- De Reuck J., Van Vleymen B. // Pharmacopsychiatry. 1999 V. 32. Suppl. 1. P. 33.

Giurgea C. // Cond. Reflex. 1973. 8, ID8-115.

Greener J. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2001. № 4. CD000424.

Flicker L., Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment (Cochrane Review) // The Cochrane Library, Issue 3, 2006.

Fowkes S.W.M. The Case for Piracetam in Down's Syndrome. Smart Drug News V. 5. № 9. P. 6, 1997.

Keil U. et al. Piracetam // Br. J. Pharmacol. 2006. V. 147. P. 199.

Kessler A. et al. // Stroke. 2000. V. 31. P. 2112.

Orgogozo J.M. // CNS Drugs. 1998. V. 9. Suppl. 1. P. 41.

PASS II: Piracetam Acute Stroke Study II // Stroke. 2001. V. 32. P. 1449.

Ricci S. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. № 2. CD000419.

Tissot M. et al. // Biochem. Pharmacol. 1999. V. 57. № 2. P. 163.

Waegemans T. et al. // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2002. V. 13. P. 217.

Winblad B. // CNS Drug Rev. 2005. V. 11. № 2. P. 169.

Xerri C. et al. // ILAR J. 2003. V. 44. № 2. P. 110. ●



АТМОСФЕРА

Atmosphere

Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Нервы”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).

ДИСЛЕКСИЯ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Н.Н. Заваденко, М.В. Румянцева

DYSLEXIA: UNDERLYING MECHANISMS AND TREATMENT PRINCIPLES

N.N. Zavadenko, M.V. Roumyantseva

Кафедра неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Дислексия — распространенная (5–10% детей школьного возраста) специфическая форма трудностей обучения, для которой характерны сложности с точным и быстрым распознаванием слов при чтении, а также письмом под диктовку/орфографией и декодированием. Это приводит к трудностям понимания прочитанного и недостатку объема изучаемых материалов, а в дальнейшем — к ограничению словарного запаса и имеющегося объема знаний. Прогноз определяется ранним выявлением и вмешательством, интенсивным комплексным лечением.

Терапия пирацетамом — эффективный метод лечения дислексии и может применяться в качестве значимого компонента комплексного лечения. Ранее проведенные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали улучшение скорости и точности чтения, а также показателей слухо-речевой памяти и качества письма у детей с дислексией. Если терапия продолжалась на протяжении всего учебного года, то достигалось улучшение понимания прочитанного.

В нашем открытом контролируемом исследовании подтверждено положительное действие пирацетама (ноотропил®), назначавшегося в дозе 100 мг/кг в течение двух месяцев, на навыки чтения и письма у 56% детей с дислексией, у которых отмечалось увеличение скорости и точности чтения, достоверное снижение специфических ошибок (фонематического и зрительного восприятия) при письме под диктовку. Этим результатам соответствовали данные нейропсихологического тестирования, указывавшие на улучшение способности быстрого поиска и извлечения слов из долговременной памяти (навыка автоматизации), фонологических навыков и поддерживаемого внимания у детей с дислексией, получивших курс пирацетама, по сравнению с пациентами контрольной группы.

Ключевые слова: дислексия, механизмы развития, комплексное лечение, пирацетам (ноотропил®).

Dyslexia is a widespread (5–10% of schoolchildren) specific learning disability characterized by difficulties with accurate and fluent word recognition and by poor spelling and decoding abilities. This leads to problems with reading comprehension and reduced reading experience that can impede growth of vocabulary and background knowledge. The prognosis depends on early detection and intervention and an intensive and comprehensive treatment plan.

Piracetam therapy is a good option for the treatment of dyslexia and can be used as an efficient integral part of a multimodal treatment. In previous double-blind placebo-controlled studies, piracetam improved the speed and accuracy of reading in dyslexic children; enhancement of verbal short-term memory and writing accuracy were also reported. When children were treated for a full school year, comprehension was also improved.

Our open controlled study has confirmed favourable effects of piracetam (nootropil®), given in the dose of 100 mg/kg daily for 2 months, on reading and writing skills in 56 % of children with dyslexia, who demonstrated improvement of fluency and accuracy of reading along with a significant decrease of specific errors (dysphonemic and visuospatial) in dictation. These data corresponded to the neuropsychological testing results demonstrated the improvement of automatic lexical retrieval, phonological skills and sustained attention in dyslexic children treated with piracetam in contrast to the control group.

Key words: dyslexia, underlying mechanisms, multimodal treatment, piracetam (nootropil®).

Дислексия (от греческих «dys» — «сложность с» и «lexis» — «слова», «словарь») — частичная неспособность к освоению навыка чтения, связанная с нарушениями функций или недоразвитием определенных участков коры головного мозга. Согласно современным представлениям, дислексия рассматривается как нейробиологическое расстройство, значительную роль в развитии которого играют генетические механизмы. В большинстве случаев дислексия сочетается с дисграфией — сложностями в овладении письмом, хотя в некоторых случаях они встречаются и по отдельности.

Чтение представляет собой сложный психофизиологический процесс, в котором принимают участие зрительный, речедвигательный, речеслуховой анализаторы. Дислексия обусловлена несформированностью высших психических функций, обеспечивающих процесс чтения. А.Р. Лурия [4] отмечал, что чтение является процессом перешифровки одних символов — зрительных (графических), к которому относится различение и узнавание букв, в другую систему символов — устную речевую (артикуляционную), что связано с процессом воспроизведения звукопроизносительного образа слова, его прочитыванием. На основе этих сложных перешифровок происходит процесс декодирования, а затем — понимание прочитанного. Процесс чтения у взрослого человека — это сформировавшееся действие, навык. Формирование навыка чтения осуществляется в процессе длительного и целенаправленного обучения, который проходит у ребенка в несколько этапов: 1 — овладение звуко-буквенными обозначениями; 2 — послоговое чтение; 3 — становление синтетических приемов чтения; 4 — синтетическое чтение [1].

Дислексия — одна из форм отклонений речевого развития, которая начинает проявляться в младшем школьном возрасте, в период интенсивного усвоения навыков письменной речи. Ее распространенность достаточно высока и составляет у школьников не менее 5–10% [3, 6, 22–24]. Дети с дислексией испытывают трудности при декодировании (расшифровке, опознавании) написанных слов и поиске их разговорных аналогов, в результате чего они читают очень медленно, с ошибками, искажениями и угадыванием, не понимая смысла прочитанного. Тем самым дети с дислексией не достигают такого уровня развития навыков чтения и часто также письма, который соответствовал бы их интеллектуальным возможностям.

В Международной классификации болезней МКБ-10 [5] дислексия представлена в разделе «Расстройства психологического развития» и категории «Специфические расстройства школьных навыков» под рубрикой F81.0 — «Специфическое расстройство

чтения». Дислексию принято определять, как несоответствие между фактическим и ожидаемым уровнем развития навыков чтения/правописания с учетом хронологического возраста и общего показателя интеллекта (IQ). Согласно диагностическим критериям МКБ-10, низкие показатели чтения и письма при дислексии не должны быть связаны с отсутствием нормальных условий для обучения, расстройствами зрения и слуха, перенесенной черепно-мозговой травмой и другими неврологическими и психическими заболеваниями.

По определению Международной ассоциации по изучению дислексии [25], дислексия — специфическая форма трудностей обучения, имеющая нейробиологическую основу. Для нее характерны трудности, связанные с точностью и скоростью распознавания слов при чтении, а также с письмом под диктовку/орфографией и декодированием. Причиной этих трудностей обычно служит дефицит фонологического компонента речи, наличие которого не соответствует уровню развития когнитивных способностей и достаточному школьному обучению. Вторичными проявлениями являются трудности понимания прочитанного и недостаток объема прочитываемых материалов, что обычно приводит к ограничению словарного запаса и имеющегося объема знаний.

По сравнению с нормально читающими, у людей с дислексией обработка информации во время чтения происходит в иных областях головного мозга, то есть при выполнении данного и ряда других заданий их мозг реагирует иначе, вырабатывая альтернативные приспособительные механизмы. Но в связи с тем, что скорость обработки этой информации остается медленной, а письменная речь лежит в основе систем образования во всем мире, расстройства учебных навыков в виде дислексии и дисграфии могут иметь долговременные и даже пожизненные последствия.

Как показывают исследования, дислексия сопровождается фонологическим дефицитом — то есть, нарушениями ряда аспектов процессов восприятия и обработки звуков речи, недостаточной точностью обработки фонологической информации [15, 21]. В качестве подтверждений фонологического дефицита при дислексии рассматриваются [12]: *слабая фонематическая осведомленность* — способность осознанно обращать внимание на звуки речи, анализировать звуки речи и мысленно манипулировать с ними; *снижение вербальной оперативной памяти* — способности активно удерживать фонологические образы в течение определенного времени; *замедление лексического поиска* — способности извлекать из памяти фонологические формы слов для речевой артикуляции. Таким образом, по современным представлениям, основная когнитивная причина дислек-

сии состоит в неспособности к точной обработке фонологической информации. Однако, продолжаются дискуссии по поводу того, имеет ли значение только одна фонологическая недостаточность, или расстройству чтения также способствуют другие когнитивные нарушения.

Другой подход, гипотеза двойного дефицита, сосредоточен на соотношении двух основных сфер — фонематической осведомленности и быстрого поиска и извлечения слов из долговременной памяти (навыка автоматизации), который оценивают с помощью заданий на быстрое автоматизированное называние слов (Rapid Automatized Naming — RAN) [15, 19]. Тест RAN представляет собой группу заданий, в которых оценивается способность быстрого поиска и извлечения из долговременной памяти названий предметов, цветов, цифр и букв. Для выполнения RAN требуются скорость и переработка как зрительной, так и фонологической информации. Трудности выполнения RAN отражают снижение скорости чтения.

Согласно гипотезе «двойного дефицита» предполагается, что дети, плохо выполняющие RAN и имеющие фонологический дефицит (*тяжелая* или *смешанная дислексия*), обнаруживают значительно более выраженные трудности при обучении чтению, чем дети только с недостаточностью автоматизации (*поверхностная дислексия*), либо только со слабой фонематической осведомленностью (*фонологическая дислексия*) [15, 19, 24].

Роль наследственности в развитии дислексии подтверждается высокой конкордантностью по дислексии у монозиготных близнецов (80–100%) по сравнению с дизиготными (20–55%) [6]. При этом для разных компонентов навыков письменной речи оценки наследуемости варьируют в диапазоне 10–79%. Самые высокие показатели наследуемости установлены для правописания и способности различать фонемы. R.K. Olson и соавторы [18] в результате изучения близнецов установили высокие показатели наследуемости для таких способностей, как фонематическая осведомленность, фонологическое декодирование и распознавание слов. Е.Л. Григоренко [6, 15] получены следующие показатели наследуемости: фонематическая осведомленность — 0,55; быстрое автоматизированное называние — 0,44; фонологическое декодирование — 0,40.

Следует подчеркнуть, что дети не «перерастают» дислексию. По данным лонгитюдного исследования дислексии в американском штате Коннектикут [22], более чем у 70 % школьников, которым в 3-м классе был подтвержден диагноз дислексии, проявления этого расстройства сохранялись и во взрослом возрасте. Таким образом, без своевремен-

ного и адекватного лечения течение дислексии может приобрести длительный, хронический характер.

Принципы лечения дислексии

Выраженность проявлений дислексии можно уменьшить, несмотря на продолжительный характер ее течения. Прогноз определяется ранним выявлением и вмешательством, интенсивным комплексным лечением. Показано, что дети с дислексией нуждаются в интенсивной систематической помощи специалистов на протяжении длительного периода времени.

Немедикаментозное лечение направлено на тренировку когнитивных функций, нарушения которых лежат в основе дислексии, и формирование компенсаторных механизмов на основе хорошо развитых навыков и функций. Несмотря на то, что у многих пациентов с дислексией имеется недостаточность фонологического декодирования, некоторые из них способны освоить эти навыки, пусть и сравнительно медленно, в процессе упорного и систематического обучения. Сбалансированная программа реабилитации предполагает индивидуальное обучение, в том числе систематические занятия по развитию навыков фонематической осведомленности, усвоения соотношений между фонемами и графемами, автоматизации и беглости чтения, стратегий понимания прочитанного, а также навыков письма [22–24].

Лечебные мероприятия должны начинаться сразу после подтверждения диагноза, носить комплексный характер и не ограничиваться нацеленностью исключительно на преодоление нарушений письменной речи. Большое значение имеет информирование членов семьи ребенка и его учителей о проявлениях и механизмах дислексии, обеспечение мер психологической поддержки и учебной помощи детям с дислексией (дополнительное время для выполнения заданий, особенно контрольных, работа с компьютерами, обучение через прослушивание текстов, записанных на аудионосители и др.).

Важная роль отводится фармакологическому лечению. Применение препаратов ноотропного ряда в лечении дислексии у детей имеет патогенетическую направленность, способствует наиболее полному преодолению нарушений высших психических функций, лежащих в основе этого состояния.

В 1963 году бельгийскими фармакологами C.Giurgea и V.Skondia был синтезирован первый препарат этой группы — пирацетам (ноотропил®). Подобно психостимуляторам, он повышал умственную работоспособность, но не оказывал присущих им побочных эффектов. В 1972 году C.Giurgea [13]

был предложен термин *ноотропы* (от греческих слов «ноос» — «мышление, разум» и «тропос» — «стремление») для обозначения класса препаратов, улучшающих высшие психические функции головного мозга и не имеющих побочных эффектов, присущих психостимуляторам. По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения, ноотропные препараты — это средства, оказывающие прямое активирующее влияние на обучение, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к неблагоприятным воздействиям. По химической структуре ноотропы представляют собой гетерогенную группу лекарственных средств.

Пирацетам (ноотропил®) — 2-окси-пирролидин-1-ацетамид — представляет собой циклическое производное гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что пирацетам оказывает на ЦНС многонаправленное действие: модулирует нейрональную активность, стимулируя холинергическую, норадренергическую, дофаминергическую и серотонинергическую синаптическую передачу; влияет на метаболизм глюкозы, усиливает окисление глюкозы и снижает образование лактата, по-видимому, за счет стимуляции пентозо-фосфатного шунта; увеличивает уровень АТФ в мозге; повышает синтез липидов нейрональных мембран, оказывает мембраностабилизирующий эффект, изменяет частоту и характер спонтанной активности нейронов гиппокампа и соматосенсорной коры мозга, повышает способность нейронов гиппокампа к поддержанию длительной посттетанической потенциации; активирует синтез ДНК мозга и повышает скорость оборота информационных макромолекул; действует как эффективный антагонист блокаторов кальциевых каналов, которым принадлежит ключевая роль в реализации различных форм эндонейрональной и синаптической пластичности [2, 8, 14]. По-видимому, наиболее важными первичными фармакологическими эффектами пирацетама в отношении когнитивных расстройств являются восстановление функциональной пластичности мембран, воздействие на энергетический гомеостаз и улучшение функции митохондрий [17]. В ряде исследований было обнаружено, что пирацетам улучшает процесс межполушарного взаимодействия, оказывает избирательное действие на процессы обработки информации в левом полушарии, повышает продуктивность усвоения вербального материала [14].

Отечественными специалистами, в частности детскими неврологами, пирацетам обычно назначается в дозах, не превышающих 40 мг/кг в день. Вместе с тем, в опубликованных зарубежных исследованиях приводятся данные о целесообразности применения более высоких доз этого препарата. В частности, в ряде двойных слепых плацебо-контро-

лированных исследований [11, 16, 26–28] подтверждена эффективность лечения дислексии у детей высокими дозами пирацетама (табл. 1).

Таблица 1. Применение пирацетама (ноотропила®) при лечении дислексии у детей: результаты двойных слепых исследований

Авторы	Группы детей с дислексией	Суточная доза пирацетама	Сроки лечения	Результаты (по сравнению с группой плацебо)
C.R. Wilsher et al [27]	46 мальчиков	3,3 г	12 недель	Увеличение скорости чтения, уменьшение ошибок
M. Di Ianni et al [11]	257 мальчиков	3,3 г	12 недель	Увеличение скорости чтения, улучшение слухо-речевой памяти. Не изменилось число ошибок и понимание прочитанного
G. Levi [16]	127 мальчиков	3,2 г	20 недель	Увеличение скорости чтения, уменьшение ошибок, улучшение понимания прочитанного и показателей письма
C.R. Wilsher et al [28]	225 мальчиков и девочек	3,3 г	36 недель	Увеличение скорости чтения, уменьшение ошибок, улучшение понимания прочитанного
A. Van Hout [26]	36 мальчиков	1,5 г (детям до 10 лет); 3,3 г (старше 10 лет)	12 недель	Увеличение скорости чтения, уменьшение ошибок, улучшение слухо-речевой памяти

Как показывают результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (табл. 1), терапия пирацетамом на протяжении 8–12 недель приводила к улучшению скорости и точности чтения, а также показателей слухо-речевой памяти у детей с дислексией. Что касается понимания смысла прочитанного, то положительное действие на него пирацетама проявлялось после более продолжительной терапии — 20–36 недель. Кроме того, лечение пирацетамом приводило к увеличению скорости письма, снижению количества ошибок в письменных работах и в целом — к улучшению способности к обучению и оценок по успеваемости в школе.

Следует отметить, что побочные эффекты во время лечения пирацетамом отмечались крайне редко. Полученные данные были достоверны и воспроизведены в исследованиях разных авторов, изучавших детей с дислексией из различных лингвистических групп. По результатам этих двойных слепых исследований был сделан вывод о том, что при дислексии наиболее оптимальной является продолжительность лечения пирацетамом на протяжении всего учебного года (9 месяцев).

Целью нашего исследования была оценка эффектов пирацетама (ноотропила®), применяемого в

стандартизированной дозе 100 мг/кг в сутки в течение 2 месяцев, при лечении дислексии у детей школьного возраста.

Материал и методы

Дети с дислексией в возрасте 7–12 лет ($n=40$) в ходе открытого исследования были рандомизированы на две группы. Пациенты из первой группы (18 детей — 15 мальчиков, 3 девочки) получали пирацетам в дозе 100 мг/кг в сутки в течение 2 месяцев (общая суточная доза составляла 2400–3200 мг). Пирацетам назначался ежедневно в первой половине дня, в два приема (утром, днем), в виде таблеток по 800 мг или 1200 мг, при этом в течение 7 дней терапии проводилось постепенное увеличение дозы препарата. Вторая группа (22 ребенка — 18 мальчиков, 4 девочки) в течение 2 месяцев не получала специального лечения и обследовалась как контрольная.

Процедура оценки включала: анкетирование родителей о симптомах у детей [7], исследование координаторной сферы и мелкой моторики [9], показатели навыков чтения [3] и письма под диктовку, оценку навыка автоматизации с помощью теста RAN на быстрое называние цветов, цифр, предметов и букв [10] и фонологических навыков [15] (чтение отдельных обычных слов и псевдослов, удаление фонемы из слова для создания нового слова, повторение псевдослов — фонологическая память), графомоторный тест [20] и корректурную пробу (тест Bourdon-Vos) на поддерживаемое внимание.

Результаты и обсуждение

Лечение пирацетамом хорошо переносилось, и за время его проведения у обследованных пациентов не было зарегистрировано побочных эффектов. По данным анкетирования родителей в группе детей с дислексией, получавших пирацетам, отмечалось достоверное снижение выраженности проявлений тревожности и замкнутости (рис. 1), а также тенденция к уменьшению психосоматических нарушений, проблем социализации, нарушений внимания, делинквентности. В контрольной группе существенных изменений данных показателей не наблюдалось.

Основное внимание при обследовании детей с дислексией уделялось оценке навыка чтения на фоне проводимой терапии. Положительное действие пирацетама проявлялось в виде увеличения скорости и уменьшения количества ошибок при чтении. Ошибки чтения классифицировались по следующим группам: замены звук-буква (фонематические,

оптические, недифференцированные); искажение звуко-слоговой структуры слова (пропуски согласных, пропуски гласных, перестановки букв, перестановки слогов, персеверации); аграмматические нарушения. На фоне терапии пирацетамом наблюдалась тенденция к снижению количества ошибок по типу замены звук-буква (при этом отмечено достоверное снижение оптических ошибок), уменьшение количества ошибок в виде пропусков гласных и перестановки букв и/или слогов, а также снижение количества аграмматических ошибок.

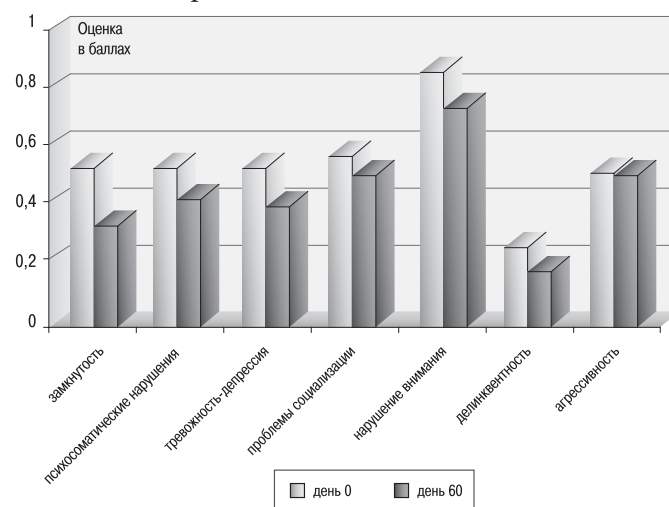


Рис. 1. Влияние пирацетама на показатели поведения детей с дислексией (по опроснику Т.М. Achenbach для родителей).

Навыки письма оценивались по результатам диктантов. При этом учитывалось число допущенных ошибок, проводился анализ ошибок по трем основным типам: ошибки фонематического восприятия; ошибки зрительного восприятия (оптические); грамматические (орфографические) ошибки. У детей с дислексией на фоне лечения пирацетамом отмечалось достоверное уменьшение количества ошибок фонематического восприятия, оптических ошибок и общей суммы ошибок при письме под диктовку. Кроме того, прослеживалась тенденция к снижению числа грамматических ошибок.

В контрольной группе улучшения навыков чтения и письма не отмечалось, а сумма ошибок при письме под диктовку имела тенденцию к возрастанию.

По данным индивидуальной оценки результатов обследования каждого пациента до и после лечения (табл. 2) улучшение состояния навыков чтения и письма после курса пирацетама было достигнуто у 56% детей с дислексией. Одновременно у 72% улучшились показатели координации движений, у 67% — мелкой моторики, у 50% — графомоторных навыков.

Нейропсихологическое обследование продемонстрировало улучшение у детей с дислексией фонологических навыков, навыка автоматизации и под-

держиваемого внимания на фоне лечения пирацетамом (табл. 3).

На фоне лечения пирацетамом улучшение навыка автоматизации (в тесте RAN на быстрое называние цветов, цифр, предметов и букв) отмечено у 50% детей, при этом достоверное улучшение времени и качества выполнения было установлено в двух из четырех заданий (быстрое называние цветов и букв) данного теста.

Таблица 2. Положительная динамика исследованных показателей (% случаев) в двух группах детей с дислексией по данным индивидуальной оценки

Исследованные показатели	Лечение пирацетамом	Контрольная группа
Навыки чтения (коэффициент техники чтения, скорость чтения и количество ошибок) и навыки письма под диктовку	56%	10%
Координация движений (ходьба и равновесие)	72%	32%
Мелкая моторика (чередующиеся движения кистей и стоп)	67%	23%
Выполнение графомоторного теста	50%	15%

При оценке результатов, полученных при выполнении теста чтения единичных слов (который направлен на выявление нарушения процессов декодирования), на фоне лечения пирацетамом у детей с дислексией положительная динамика отмечена в 67% случаев, что проявлялось в достоверном уменьшении ошибок при чтении как несуществующих, так и обычных слов. Об улучшении фонематической осведомленности у 47% детей с дислексией свидетельствовала динамика результатов задания на удаление фонемы из слова. При оценке в динамике кратковременной вербальной (фонематической) памяти (тест на повторение псевдослов) улучшение ее состояния наблюдалось у 78% детей, получавших пирацетам. Наряду с заметным возрастанием скорости выполнения этого задания достоверно уменьшалось число допущенных ошибок.

Пирацетам (ноотропил®) оказывал положительное влияние на уровень поддерживаемого внимания, что проявлялось в достоверном уменьшении числа ошибок (пропусков) и времени, затраченного на выполнение корректурной пробы.

В контрольной группе детей с дислексией при нейропсихологическом тестировании регистрировалось достоверное улучшение лишь одного параметра — времени выполнения корректурной пробы.

Таким образом, проведение продолжительных (в течение двух и более месяцев) курсов лечения пирацетамом (ноотропил®) с применением дозировок, индивидуально рассчитанных по массе тела, является оправданным и эффективным подходом к лечению дислексии у детей. Результаты проведенного исследования подтверждают положительное действие пирацетама на показатели чтения

и письма в виде возрастания беглости и точности чтения, уменьшения специфических ошибок при письме под диктовку. В нашем исследовании впервые показано улучшение на фоне терапии пирацетамом как способности быстрого поиска и извлечения слов из долговременной памяти (навыка автоматизации), так и фонологических навыков, нарушения которых играют значительную роль в манифестации симптомов дислексии. Большое значение для оказания комплексного воздействия при дислексии имеет благотворное влияние пирацетама на показатели координаторной сферы, графомоторные навыки и поддерживаемое внимание.

Таблица 3. Влияние пирацетама (ноотропила®) на показатели навыка автоматизации (тест RAN), фонологические навыки и поддерживаемое внимание у детей с дислексией

Исследованные показатели	Лечение пирацетамом		Контрольная группа	
RAN (быстрое автоматизированное название)				
Цвета: - время, сек - ошибки	День 0 59,8±4,4 2,0±0,6	День 60 48,9±2,2 *** 1,0±0,4	День 0 67,1±6,6 1,9±0,5	День 60 67,3±7,3 2,0±0,6
Цифры: - время, сек - ошибки	37,7±2,1 0,5±0,3	36,0±2,1 0,8±0,3	43,5±3,8 1,0±0,4	45,5±4,4 1,5±0,5
Предметы: - время, сек - ошибки	83,5±9,9 1,6±0,5	80,9±6,7 0,8±0,3	93,7±14,3 3,4±1,0	103,2±14,5 2,2±1,0
Буквы: - время, сек - ошибки	35,6±1.7 0,9±0,3	33,3±1.5* 0,1±0,1*	43,6±4,4 1,6±0,8	46,1±6,2 0,7±0,2
Чтение единичных слов				
- время, сек - ошибки (всего), в том числе при чтении: - псевдослов - обычных слов	142,5±14,0 9,0±1,5 6,1±1,0 2,0±0,5	135,7±10,5 5,7±1,1** 4,0±0,8* 1,7±0,6*	234,1±35,4 11,5±1,3 8,0±0,9 3,5±0,8	245,8±40,6 12,3±2,6 7,7±1,9 4,7±1,0
Удаление фонемы из слова				
- время, сек - ошибки	559,0±68,9 15,8±1,4	482,2±42,0* 11,2±2,3	477,5±40,5 20,1±5,2	470,9±53,6 21,4±6,0
Повторение псевдослов				
- время, сек - ошибки	87,8±3,4 9,5±1,2	81,7±3,0* 4,8±0,9***	110,3±10,1 6,7±1,2	104,2±8,8 7,4±1,5
Поддерживаемое внимание (корректурная проба)				
- время, сек - ошибки	693,1±65,8 15,7±3,9	566,9±29,6*** 8,0±1,9	734,7±39,7 16,4±3,2	608,5±30,2** 11,4±2,8

* достоверность изменений: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Библиография

1. Егоров Т.Г. Психология овладения навыком чтения. — Москва, 1953.
2. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. — Волгоград, 1990
3. Корнев А.Н. Нарушения чтения и письма у детей. — Санкт-Петербург: «Речь», 2003.
4. Лурия А.Р. Письмо и речь: Нейролингвистические исследования. — Москва: «Академия», 2002.
5. МКБ-10 — Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. — Санкт-Петербург, 1994.
6. Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика. — Москва: «Аспект пресс», 1999.
7. Achenbach T.M. Manual for the Child Behavior Checklist. Burlington, University of Vermont Department of Psychiatry, 1991.
8. Conners C. Nootropics and Food. In: Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescent. — New York, 1993. — P. 373–389.
9. Denckla M.B. Revised neurological examination for subtle signs // Psychopharm. Bul. — 1985. — V. 21. — P. 773–789.
10. Denckla M.B., Cutting L.E. History and significance of rapid automatized naming // Annals of Dyslexia. — 1999. — V. 49. — P. 29–42.
11. Di Ianni M., Wilsher C.R., Blank M.S., Conners C.K. et al. The effects of piracetam in children with dyslexia // J. Clin. Psychopharmacol. — 1985. — V.5. — P. 272–278.
12. Galaburda A.M., LoTurco J., Ramus F., Fitch R.H., Rosen G.D. From genes to behavior in developmental dyslexia // Nature Neuroscience. — 2006. — V.9. — P. 1213–1217.
13. Giurgea C. Vers une pharmacologie de l'activité intégrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie / In: Actualités Pharmacologiques (Paris). — 1972. — P. 115–176.
14. Giurgea C. Piracetam: nootropic pharmacology of neurointegrative activity // Current Developments in Psychopharmacology. — 1976. — V. 3. — P. 222–273.
15. Grigorenko E.L. Developmental Dyslexia: an update on genes, brains and environments // J. Child Psychol. Psychiatr. — 2001. — V. 42. — P. 91–125.
16. Levi G. A study of piracetam in the pharmacological treatment of learning disabilities / In: Child Health and Development, Developmental Dyslexia and Learning Disorders, Bakker D. (ed.) Karger, Basel. — 1987. — V.5. — P. 129–139.
17. Leuner K. Pharmacological activities of piracetam and their extrapolated clinical potential / In: Potential treatments of the many facets of cognitive disorders. Athens. — 2007. — P. 32–35.
18. Olson R.K., Wise B., Conners F., Rack J., Fulker D. Specific deficits in component reading and language skills: Genetic and environmental influences // Journal of Learning Disabilities. — 1989. — V. 22. — P. 339–348.
19. Olson R.K., Forsberg H., Gayan J., DeFries J.C. A behavioral-genetic analysis of reading disabilities and component processes / In: R.M. Klein, P.A. McMullen (Eds.), Converging methods for understanding reading and dyslexia. — Cambridge Mass., MIT Press. — 1999. — P. 133–153.
20. Pascual-Pascual S.I. Evaluation of maturity in drawing in childhood. I. Evaluation and validation of a graphomotor test in a population of normal children // Rev Neurol. — 2001. — V. 33. — P. 812–25.
21. Ramus F., Rosen S., Dakin SC, Day BL, Castellote JM, White S, et al. Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults // Brain. — 2003. — V. 126. — P. 841–65.
22. Shaywitz S.E., Fletcher J.M., Holahan J.M., et al. Persistence of dyslexia: The Connecticut Longitudinal Study at adolescence // Pediatrics. — 1999. — V. 104. — P. 1351–1359.
23. Shaywitz B.A., Shaywitz S.E., Pugh K.R. et al. The neurobiology of dyslexia // Clinical neuroscience research. — 2001. — V. 1. — P. 291–299.
24. Snowling M.J. Dyslexia 2nd edn. Oxford, Blackwell. — 2000.
25. The International Dyslexia Association. Definition of Dyslexia, 2002
26. Van Hout A., Giurgea D. The effects of piracetam in dyslexia // Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant (ANAE). — 1990. — V. 3. — P. 145–152.
27. Wilsher C., Atkins G., Mansfield P. Effect of piracetam on dyslexics' reading ability // Journal of Learning Disabilities. — 1985. — V. 18. — P. 19–25.
28. Wilsher C.R., Bennett D., Chase C.H. et al Piracetam and dyslexia: effects on reading tests // J. Clin. Psychopharmacol. — 1987. — V. 7. — P. 230–237.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА

В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Статья посвящена обсуждению возможностей применения комплексного препарата Фезам, содержащего 400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина, в неврологической практике. Преимущество комбинации ноотропного и вазоактивного веществ объясняется сбалансированным разносторонним влиянием на разные звенья патогенеза заболеваний. Пирацетам оказывает влияние на текучесть мембран клеток, нейротрансмиссию, обладает нейропротекторным эффектом, влияет на нейропластичность, энергетический обмен в клетке и сосудистые механизмы (эритроциты, сосудистую стенку и коагуляцию). Второй компонент препарата циннаризин имеет вазодилатирующие свойства, подавляет активность лабиринта и улучшает реологические свойства крови. При обсуждении лекарственного паркинсонизма описываются противоположные эффекты компонентов препарата на дофаминергическую систему. Препарат Фезам показал свою эффективность в профилактическом лечении мигрени (снижение частоты и интенсивности приступов). У пациентов с хронической ишемией головного мозга Фезам улучшал неврологический статус, когнитивные функции, показатели кровотока и качество жизни. Приводятся данные о положительных эффектах Фезама в восстановительном периоде ишемического инсульта с речевыми и умеренными когнитивными расстройствами. Особенности режима дозирования является возможность использования как низко-, так и высокодозной терапии. Препарат показал хорошую переносимость и экономические преимущества по сравнению с применением активных веществ по отдельности.

Ключевые слова: пирацетам, циннаризин, ноотропная терапия, лекарственный паркинсонизм, мигрень, хроническая ишемия головного мозга, астенический синдром, Фезам.

N.V. TITOVA, PhD in medicine

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

POSSIBILITIES TO USE A FIXED COMBINATION OF PIRACETAM AND CINNARIZINE IN NEUROLOGICAL PRACTICE

The article discusses the possibility of using the complex drug Phezam, containing 400 mg of Piracetam and 25 mg of Cinnarizine in neurological practice. The advantage of a combination of nootropic and vasoactive substances is due to a balanced and diversified influence on the different links of pathogenesis diseases. Piracetam targets the turnover of cell membranes, neurotransmission, has a neuroprotective effect, influences the neuroplasticity, the energy exchange in the cage and the vascular mechanisms (blood cells, cardiovascular wall and coagulation). The second component of the drug Cinnarizine has vasodilating properties, suppresses the activity of the labyrinth and improves flow blood properties. When discussing the drug-induced parkinsonism, the opposite effects of the drug components on the dopaminergic system are described. The Phezam has shown its efficacy in the preventive treatment of migraines (reducing of frequency and intensity of seizures). In patients with chronic brain ischemia Phezam improved a neurological status, cognitive functions, blood flow indicators, and quality of life. The positive effects of Phezam during the recovery period of ischaemic stroke with speech and moderate cognitive disorders are reported. The characteristics of the metering regime are the possibility to use low-and high-dosage therapy. The drug showed good tolerability and economic advantages over the use of active substances separately.

Keywords: Piracetam, Cinnarizine, nootropic therapy, drug-induced parkinsonism, migraine, chronic brain ischemia, asthenic syndrome, Phezam.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в неврологии, как и во многих других областях медицины, все большую популярность завоевывают комбинированные препараты, содержащие два активных компонента. В первую очередь это связано с открытием новых механизмов, лежащих в основе неврологических расстройств. Вовлечение нескольких звеньев в патогенез большинства заболеваний нервной системы на практике выражается в необходимости использования препаратов с разными точками приложения, с разными механизмами действия. Как следствие одновременного

назначения нескольких препаратов, невролог нередко сталкивается с проблемой низкой приверженности к лечению. Достижением современной фармакотерапии является разработка и внедрение в клиническую практику препаратов с комбинированным составом, т. е. оптимизация лечебного процесса. Такие лекарственные формы включают в себя активные компоненты со сбалансированным разносторонним влиянием на патологические процессы заболевания, с одной стороны, и в адекватных дозах, не приводящих к усилению побочных эффектов или развитию непредсказуемых фармакологических взаимодействий, с другой стороны. Примером такого сочета-

ния является препарат Фезам (TEVA, Израиль), содержащий ноотропный компонент (пирацетам 400 мг) и вазотропный компонент (циннаризин 25 мг).

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА

В современной нейрофармакологии ноотропные средства являются наиболее бурно развивающейся группой. Ее ярким представителем, «золотым стандартом», эталоном и родоначальником является пирацетам, обладающий очень широким фармакологическим спектром активности. К эффектам препарата относят следующие:

1. Восстановление текучести клеточной мембраны нейронов

Текучесть (или подвижность) – важное свойство липидно-белковой оболочки клетки, обеспечивающее процессы трансмембранного транспорта и работу рецепторов. Взаимодействие пирацетама с мембраной клеток было показано в исследовании, в котором пирацетам частично предотвращал вызванные алкоголем изменения в фосфолипидном слое мембраны [1]. Похожий эффект был получен при исследовании токсического воздействия амилоидных пептидов на мембрану клеток. За счет взаимодействия с фосфолипидами мембран пирацетам уменьшал дестабилизацию и дезорганизацию клеточной оболочки, вызванную амилоидными пептидами [2]. Кроме того, пирацетам может восстанавливать текучесть мембраны в ситуации, когда нормальная подвижность мембраны снижается в связи с естественным процессом старения [3, 4].

2. Влияние на нейротрансмиссию

Пирацетам оказывает влияние на несколько нейротрансмиттерных систем: холинергическую [5–8], серотонинергическую [9], норадренергическую [10] и глутаматергическую [11]. Модуляция этих биохимических систем связана с увеличением количества постсинаптических рецепторов и восстановлением функции этих рецепторов. Учитывая данные о влиянии дисфункции системы ацетилхолина и глутамата на когнитивное снижение, эффекты пирацетама на холинергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию представляют наибольший интерес. На животных моделях пирацетам влияет на уровень ацетилхолина в гиппокампе [8] и увеличивает количество мускариновых холинергических рецепторов в лобной коре у пожилых крыс на 40% [6]. Под влиянием пирацетама нормализовался холинергический дефицит, связанный со старением [5, 7]. Что касается глутаматергических влияний, то пирацетам способен увеличивать плотность NMDA-рецепторов в переднем мозге у стареющих животных и нормализовать связанную со старением повышенную аффинность L-глутамата к NMDA-рецепторам, что является следствием восстановления функции этих рецепторов [11]. Пирацетам также является положительным аллостерическим модулятором ионотропного глутаматного рецептора AMPA [12].

3. Нейропротекторный эффект

В экспериментальных условиях было продемонстрировано, что у животных с токсическим влиянием алкоголя

назначение пирацетама ассоциировано с уменьшением количества маркера повреждения клеточной мембраны – липофусцина [13]. А начало применения пирацетама у животных через 1 ч после вызванного ишемического повреждения коры (и продолжение в течение 3 недель) ассоциировалось с меньшим размером ишемического очага по сравнению с плацебо [14].

4. Эффект на нейропластичность

Под нейропластичностью понимается способность нервной системы к адаптации посредством модификации имеющихся или построения новых нейронных связей и синапсов. Механизмы нейропластичности напрямую вовлечены в процессы памяти и обучения, а также в патогенез нейродегенеративных заболеваний и ишемических повреждений мозга [15]. На моделях алкогольной интоксикации было показано, что под влиянием пирацетама увеличивается количество синапсов в гиппокампе на 20% [16, 17].

5. Влияние на энергетический обмен в клетке

В исследованиях под влиянием пирацетама в мозге усиливается активность аденилатциклазы, которая катализирует превращение АТФ в циклическую АМФ [18, 19], а также повышается синтез цитохрома b5, который является частью механизма переноса электронов в митохондриях [20].

6. Влияние на сосудистые механизмы

■ *Уменьшение адгезии эритроцитов к эндотелию стенок сосудов [21].*

■ *Влияние на сосудистую стенку.*

Было показано, что пирацетам снижает время, необходимое для восстановления нормального диаметра артерии после индуцированного спазма [22]. Есть также данные о стимуляции синтеза простагличина под воздействием пирацетама [23]. Вероятно, вазотропное влияние пирацетама опосредовано этим механизмом, поскольку простагличин является вазодилатирующим веществом и ингибирует агрегацию тромбоцитов [24–27].

■ *Влияние на коагуляцию крови.*

На здоровых добровольцах пирацетам дозозависимо снижал уровень фибриногена и фактора Виллебранда, участвующих в механизмах гомеостаза [23].

■ *Влияние на микроциркуляцию.*

Усиление микроциркуляции в мозге на фоне пирацетама отмечено как на животных моделях, так и у пациентов с острой церебральной ишемией [28, 29]. Вероятнее всего, улучшение микроциркуляции является результатом влияния на эритроциты, тромбоциты, сосудистую стенку и свертываемость крови.

Наряду с пирацетамом, вторым компонентом препарата Фезам является циннаризин, обладающий следующими свойствами:

■ Блокада медленных кальциевых каналов и связанные с этим вазодилатирующие свойства (в отношении сосудов головного мозга).

На животных моделях было показано, что циннаризин улучшал функциональные последствия транзиторной глобальной церебральной ишемии [30]. Важной особенно-

стью является отсутствие выраженного влияния на артериальное давление.

■ Влияние на реологические свойства крови: улучшение эластичности эритроцитов за счет блокады входа кальция через стенку эритроцита (уменьшение вязкости крови) [31].

■ Подавление активности лабиринта за счет антигистаминной активности.

Гистамин – наиболее важный нейромедиатор вестибулярной системы. Гиперактивность гистаминовой трансмиссии (активация рецепторов гистамина в области лабиринта, гипоталамуса, стволово-мозжечковой области) играет ключевую роль в патогенезе вестибулярной дисфункции [32]. Данный эффект циннаризина позволяет успешно использовать его в лечении головокружения и вестибулярных нарушений.

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАНИЯ ПИРАЦЕТАМА И ЦИННАРИЗИНА

1. Добавление циннаризина к пирацетаму усиливает антигипоксические свойства последнего. В эксперименте на моделях гипоксии комбинация обладала выраженным противогипоксическим эффектом. При одновременном применении комбинации пирацетама и циннаризина повышение устойчивости тканей к гипоксии превышало эффект от применения активных веществ по отдельности.
2. Сочетанное применение пирацетама и циннаризина оказывает нормотимический эффект: активизирующий эффект пирацетама нивелирует седативное действие циннаризина. Это обеспечивает хорошую переносимость комбинированного препарата. Однако при одновременном приеме лекарственных средств, угнетающих ЦНС (снотворных, транквилизаторов), трициклических антидепрессантов и алкоголя могут усиливаться седативные эффекты, что требует от невролога рационального подхода к комбинированию препаратов и рекомендаций избегать употребления алкоголя во время лечения.

ПРОБЛЕМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПАРКИНСОНИЗМА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЦИННАРИЗИНА

Лекарственно-индуцированный паркинсонизм – частая причина развития паркинсонизма у пожилых пациентов. Впервые он был описан как следствие приема типичных нейролептиков. Блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, флунаризин) также могут приводить к развитию паркинсонизма за счет антагонизма с D2-рецепторами стриатума. Фенотипически лекарственный паркинсонизм на фоне приема циннаризина и флунаризина характеризуется akinetiko-ригидной симптоматикой в сочетании в большинстве случаев с тремором [33]. Исследования показали, что в половине случаев отмена блокатора кальциевых каналов может приводить к полному регрессу клинических симптомов [33–38], что связано с временной обратимой блокадой дофаминергической системы.

Ретроспективное исследование показало, что лучший прогноз после отмены блокаторов кальциевых каналов имели пациенты более молодого возраста, с минимальной ригидностью и наличием двустороннего тремора, в отличие от пациентов, имеющих клинический профиль, сходный с болезнью Паркинсона (БП). Сохранение симптоматики после отмены кальциевых блокаторов объясняют возможным необратимым токсическим повреждением системы дофамина [38] или проявлением скрыто текущего нейродегенеративного процесса. Другими словами, речь идет о дебюте БП у пациента, получающего циннаризин на премоторной стадии заболевания. В пользу последней гипотезы свидетельствует факт об улучшении симптомов на фоне антипаркинсонических препаратов, что говорит о пресинаптической дисфункции в стриатуме, характерной для идиопатической БП [33]. Например, было отмечено, что, кроме блокады D2-рецепторов в полосатом теле, на фоне приема циннаризина может снижаться уровень пресинаптического дофамина и нарушаться работа везикулярного транспортера дофамина [39]. Развитию лекарственно-спровоцированной БП наиболее подвержены пациенты с положительным семейным анамнезом по БП или генетической предрасположенностью к БП [40]. Риск развития лекарственного паркинсонизма на фоне циннаризина прямо пропорционален длительности приема [41]. Поэтому для профилактики развития экстрапирамидной симптоматики в настоящее время используется только курсовой прием. С точки зрения влияния на дофаминергическую трансмиссию препарат Фезам содержит 2 активных компонента (пирацетам и циннаризин) с разнонаправленным действием. В моделях на животных пирацетам усиливал пресинаптическую дофаминергическую активность в стриатуме и уменьшал выраженность токсического паркинсонизма [42, 43]. Учитывая противоположное действие пирацетама на дофаминергическую систему, комбинация его с циннаризином может считаться рациональной.

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕЗАМА ПРИ МИГРЕНИ

В терапии мигрени, помимо купирования приступа, при наличии определенных показаний используется профилактическое лечение. Эти показания определяются несколькими факторами: частотой приступов, тяжестью приступов, степенью влияния головной боли на повседневную активность и другими клиническими особенностями. Согласно рекомендациям консорциума по головной боли США [44, 45] показаниями для профилактической терапии мигрени являются:

1. Повторяющиеся приступы мигрени, которые снижают повседневную активность, несмотря на прием купирующих средств (т. е. два приступа или более в месяц, которые вызывают дезадаптацию длительностью 3 дня и более или совсем редкие приступы, но вызывающие более глубокую дезадаптацию).
2. Недостаточная эффективность, побочные эффекты или противопоказания для средств купирования.

3. Чрезмерное использование средств для лечения приступов мигрени.
4. Особые обстоятельства, такие как гемиплегическая мигрень или приступы мигрени с высоким риском стойкого неврологического дефекта.
5. Очень высокая частота головных болей (более 2 раз в неделю) или нарастающая со временем частота приступов с риском развития медикаментозно-индуцированной головной боли в результате повторяющегося использования противомигренозных средств.
6. Желание пациента снизить частоту приступов мигрени.

В настоящее время для снижения частоты и тяжести приступов мигрени могут использоваться разные группы препаратов: бета-блокаторы (пропранолол, метопролол), аспирин (низкие дозы), некоторые группы антидепрессантов (трициклические, ингибиторы моноаминоксидазы), антиконвульсанты (вальпроаты, топирамат, ламотриджин, габапентин). Широко применяются в клинической практике с превентивной целью и блокаторы кальциевых каналов (флунаризин, циннаризин). В исследованиях при сравнении циннаризина с бета-блокатором (пропранолол) и антиконвульсантом (вальпроат) циннаризин продемонстрировал сходную профилактическую эффективность и переносимость [46, 47].

Комбинированный препарат Фезам также изучался у пациентов с мигренью в сравнительном исследовании с циннаризином. Фезам назначался в дозе 1 капсула (400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина) 3 раза в сутки, циннаризин – в дозе 25 мг 3 р/сут. Продолжительность приема составила 12 недель. К концу приема отмечалась достоверная положительная динамика в обеих группах. При приеме циннаризина отмечено снижение частоты приступов с $3,40 \pm 0,81$ до $2,44 \pm 1,22$ в месяц ($p = 0,0005$), при приеме Фезама – с $3,78 \pm 1,03$ до $2,17 \pm 0,95$ ($p < 0,0001$). Также в обеих группах значимо снизилась интенсивность приступов мигрени. При этом на фоне приема Фезама отмечалось достоверно меньше случаев рецидивов головной боли после ее полного купирования по сравнению с циннаризином ($p = 0,0153$). У 50% пациентов из группы Фезама и у 48% пациентов из группы циннаризина было зафиксировано уменьшение частоты мигренозных приступов в месяц на 50% и более. Комбинирование циннаризина с ноотропным веществом (пирацетам) в составе Фезама объясняет полученное улучшение памяти и функции внимания у пациентов, получающих комплексный препарат. Также надо отметить хорошую переносимость Фезама и меньшее количество жалоб на сонливость в этой группе. Таким образом, у пациентов с мигренью Фезам продемонстрировал эффективность и безопасность при профилактическом применении [48].

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕЗАМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ХИМ)

Хроническая ишемия головного мозга обусловлена сложным переплетением множества звеньев патогенеза. Поэтому эффективность терапии зависит от адекватного

выбора препаратов, способных влиять на различные компоненты патологического процесса. В комплексной фармакотерапии ХИМ используются препараты как для постоянного приема (гипотензивные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, препараты, влияющие на такие факторы риска, как атеросклероз, сердечная аритмия, диабет), так и средства для курсового назначения. К последним относят препараты, улучшающие метаболизм мозга, восстанавливающие микроциркуляцию, препараты с ангиопротекторными свойствами, антиоксиданты, которые в амбулаторной практике назначаются чередуемыми курсами на срок 2–3 месяца. Включение комбинированного препарата Фезам с двумя активными компонентами (с нейропротекторным, нейротрофическим и вазотропным эффектами) позволяет в пределах одного курса влиять не только на метаболизм мозга, но и на церебральную перфузию.

Для изучения эффективности Фезама при хроническом нарушении мозгового кровообращения было проведено исследование с назначением препарата в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 месяцев в сравнении с монотерапией циннаризином (по 50 мг 3 р/сут), монотерапией пирацетамом (по 800 мг 3 раза в сутки) и терапией нефиксированной комбинацией пирацетама 800 мг и циннаризина 50 мг (3 р/сут). На фоне лечения Фезамом отмечалась положительная динамика как большинства неврологических, так и нейропсихологических показателей, в то время как монотерапия циннаризином или пирацетамом приводила к улучшению значительно меньшего числа параметров. В частности, у 93% пациентов, получающих Фезам, отмечалось уменьшение статической и динамической атаксии (в группе циннаризина – у 56%, в группе пирацетама – у 40%). Субъективные жалобы к концу курса лечения Фезамом также подверглись регрессу: отмечено достоверно снижение среднего рейтингового балла по оценке выраженности головной боли, головокружения, снижения памяти и повышенной утомляемости ($p < 0,05$). Данные гериатрической шкалы Sandoz также продемонстрировали положительные эффекты Фезама: достоверно улучшался балл по таким пунктам, как снижение памяти, депрессия, тревожность, снижение мотиваций, утомляемость, головокружение. Для сравнения: в группе циннаризина было отмечено улучшение только по пункту *головокружение*, в группе пирацетама – по пунктам *снижение памяти*, *снижение мотиваций*, *утомляемость* и *головокружение*. Несмотря на то что в результате исследования не было выявлено достоверного изменения когнитивных функций по шкале MMSE, при проведении теста Шульте достоверная положительная динамика была отмечена на фоне приема Фезама, а также монотерапии пирацетамом и комбинации пирацетама с циннаризином. Это отражает положительный эффект препарата на такие показатели когнитивных процессов, как внимание и его устойчивость, психическая устойчивость, эффективность работы, степень вырабатываемости. Кроме того, в группах Фезама и монотерапии циннаризином наблюдалось значимое улучшение при проведении кистевых кинетических проб. Использование ультразву-

ковой доплерографии для объективизации мозгового кровообращения подтвердило, что на фоне Фезама отмечается достоверное улучшение показателей кровотока в средней мозговой артерии: пульсационного индекса и коэффициента реактивности кровотока. Подобные же изменения были зафиксированы и у пациентов, получающих циннаризин (в монотерапии или в комбинации с пирацетамом). Положительная динамика клинических и инструментальных показателей в конце курса лечения Фезамом сопровождалась улучшением качества жизни по шкале SF-36: достоверно улучшились показатели «ролевое физическое функционирование» и «физическое функционирование», что связано с улучшением физического состояния пациентов при хорошей переносимости [49].

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ФЕЗАМА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Основанием для подобного исследования явился факт наличия множественных неспецифических очагов по данным МРТ у пациентов старше 45 лет с установленным диагнозом *рассеянный склероз*. Их количество увеличивается с возрастом и при наличии факторов риска сосудистых нарушений [50]. Предполагается, что в патогенезе рассеянного склероза сосудистый компонент может влиять на степень диффузной атрофии вещества мозга и прогрессирование функционального дефицита [51].

В конце курса лечения Фезамом по 2 капсулы 3 р/сут в течение 6 недель у пациентов с РС и сосудистыми факторами риска отмечались изменения, сходные по направленности с изменениями в группе сравнения, которую составили пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией. В группе рассеянного склероза отмечалось улучшение субъективного состояния (уменьшение утомляемости, головной боли, головокружения), улучшение микроциркуляции по данным ОФЭКТ (достоверно уменьшался процент снижения уровня перфузии при анализе областей с максимальным снижением перфузии), улучшение показателей церебральной гемодинамики по данным УЗДГ (увеличение систолической и средней скорости кровотока в средней, передней, задней мозговых и в основной артериях) [51]. Дальнейшие исследования по изучению влияния сосудистых нарушений на механизмы нейродегенерации и течение рассеянного склероза могут дать ценную информацию, что позволит планировать терапию с включением в схему заболевания сосудисто-метаболических препаратов.

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ФЕЗАМА НА УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ, АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХИМ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Влияние разных режимов дозирования Фезама (1 капсула 3 р/сут или 2 капсулы 3 р/сут) изучалось в рамках наблюдательной программы в условиях реальной клини-

ческой практики у пациентов с ХИМ. Для анализа пациенты были разделены на 2 возрастные группы (50–64 и 65–80 лет), чтобы определить возрастной профиль пациентов, наиболее восприимчивых к большей или меньшей суточной дозе. В исследование были включены больные, у которых преобладающим клиническим синдромом были астенический и синдром умеренного когнитивного снижения. Длительность назначения терапии составила 3 месяца.

На фоне лечения (в течение 3 месяцев) было показано положительное влияние на когнитивную сферу, при этом лучший результат был достигнут у пациентов трудоспособного возраста, и прирост балла в этой группе по шкале МоСА носил дозозависимый характер, т. е. был выше при применении высокодозной схемы приема (2 капсулы 3 р/сут). Хотя в старшей возрастной группе не было выявлено разницы в эффектах на когнитивные показатели при применении низко- и высокодозной терапии Фезамом, анализ популяции в целом (без учета возраста) показал, что на фоне большей дозы Фезама отмечался больший прирост балла (медианы) по шкале МоСА, что позволяет рекомендовать высокодозную терапию как более эффективную для коррекции умеренного когнитивного снижения. Стимулирующее влияние препарата и положительная динамика астенического синдрома также была более выраженной в группе трудоспособного возраста и не зависела от суточной дозы препарата. В этом же исследовании было показано значительное улучшение эмоционального фона: увеличение суммарного балла по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), при этом прирост балла был существенно выше при использовании высокодозной терапии в группе трудоспособного возраста. На фоне лечения также уменьшались субъективные жалобы больных (головокружение, шум в ушах, снижение внимания, памяти, шаткость при ходьбе, тяжесть в голове, утомляемость), оцениваемые по субъективному опроснику неврологических расстройств. При анализе возраста и режима дозирования лучший результат был достигнут также в группе более молодых пациентов и при применении высокодозной терапии [52].

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФЕЗАМА ПРИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

С целью изучения эффективности Фезама у пациентов с ишемическим инсультом было проведено сравнительное исследование, в котором изучалось влияние на неврологический и нейропсихологический статус, а также реологические свойства крови и состояние церебрального кровотока. Использовалась высокодозная терапия (6 капсул в сутки) в течение 1 месяца, которую начинали на 7–10-е сутки заболевания после прекращения инфузионного введения препаратов. Группу сравнения составили пациенты, не получающие нейропротективной или метаболической терапии. В конце курса лечения Фезамом по сравнению с группой сравнения, помимо улучшения субъективных симптомов (общее самочувствие, головная

боль, головокружение), отмечалось объективное улучшение когнитивного статуса, которое выражалось в улучшении регуляторных функций (внимание, переключение с одного задания на другое, включение в задание). Кроме того, на фоне Фезама по сравнению с группой сравнения выявлялась более быстрая динамика восстановления речевых нарушений: улучшалась спонтанная речь, активность включения в речевой процесс, семантическая структура речи, что коррелировало с лучшей динамикой этих функций при анализе речевых нарушений по «Скандинавской шкале инсульта». Ультразвуковая доплерография также подтвердила преимущество назначения Фезама: достоверно улучшались такие показатели гемодинамики, как пульсационный индекс в средней мозговой артерии и коэффициент реактивности кровотока в средней мозговой артерии на гиперкапнию. После окончания курса Фезама менялись и реологические свойства крови. Значимо снижалась спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов. Полученные данные позволили авторам рекомендовать Фезам в остром и раннем восстановительном периодах острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, в клинической картине которых наблюдаются речевые и умеренные когнитивные расстройства [53].

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФЕЗАМ

В современных условиях дефицита финансовых ресурсов здравоохранения все более остро встает проблема фармакоэкономического обоснования при применении лекарственных средств и технологий. В условиях неблагоприятных экономических реалий такой анализ позволяет более рационально подойти к выбору препарата.

2-месячный курс препарата Фезам у пациентов с ХИМ был изучен в исследовании с использованием фармакоэкономического метода анализа эффективности или стоимостного анализа эффективности. Рассчитывалась стоимость «суррогатных точек» (определяемых как клиническое выражение конечных точек) и соотношение «стоимость/эффективность» по сравнению с двумя другими стратегиями лечения – монотерапией пирацетамом и монотерапией циннаризином. В качестве «суррогатных точек» использовали регресс неврологических симптомов в баллах, улучшение нейропсихологического статуса по шкале Sandoz, прирост средней скорости кровотока в мозговых артериях по данным УЗДГ. Анализ динамики отдельных клинических показателей и показателей церебральной гемодинамики показал экономические преимущества применения препарата с фиксированной комбинацией пирацетама и циннаризина по сравнению с применением активных веществ по отдельности [54].

ПОКАЗАНИЯ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

Помимо цереброваскулярной недостаточности (ХИМ и восстановительный период острых нарушений мозгового кровообращения), показаниями к применению препа-

рата Фезам являются восстановительный период черепно-мозговых травм, энцефалопатии различного генеза, заболевания, сопровождающиеся снижением когнитивных функций (памяти, внимания), астенический синдром различного генеза (как психогенный, так и на фоне психоорганического синдрома), мигрень (с целью уменьшения частоты и тяжести приступов головной боли), лабиринтопатии и синдром Меньера.

В зависимости от клинических особенностей пациента и патологического состояния препарат может применяться в двух режимах:

1. Низкодозная схема (по 1 капсуле три раза в сутки), что соответствует 1200 мг пирацетама и 75 мг циннаризина в сутки.

Такой режим приема предпочтителен у пожилых пациентов в случае сочетания с факторами риска развития болезни Паркинсона, а также у пациентов с клинической симптоматикой, которая может объясняться преддвигательной стадией болезни Паркинсона (например, сочетание снижения обоняния, нарушения поведения в фазу сна с быстрым движением глаз, запоров и депрессии). Низкодозная терапия может быть эффективна также в случае назначения с целью профилактического лечения мигрени и для коррекции астенического синдрома.

2. Высокодозная схема (по 2 капсулы 3 р/сут), что соответствует 2400 мг пирацетама и 150 мг циннаризина в сутки.

Этот режим показан в восстановительном периоде инсульта и при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга. Данную дозировку используют при превалировании в клинической картине когнитивных нарушений, травматическом повреждении головного мозга, а также у молодых пациентов.

Обычно курс лечения составляет 1–3 месяца. Возможно повторение курсов 2–3 раза в год и чередование с курсами других препаратов с отличными механизмами действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированный препарат Фезам является примером эффективного и безопасного синергического сочетания двух активных компонентов – пирацетама и циннаризина. Включение препарата в курс лечения неврологических заболеваний, требующих приема ноотропных и вазоактивных лекарственных средств, дает возможность пациенту сократить количество таблетированных форм, применяемых в течение дня. Это очень актуально при вынужденной, иногда необоснованной, полипрагмазии. Удобство приема повышает комплаентность больного, позволяет облегчить врачу в реальной клинической практике подбор дозового режима и режима приема. Кроме того, в современных условиях недостаточного финансирования здравоохранения важным остается фармакоэкономический аспект. Комбинация пирацетама и циннаризина в составе комплексного препарата Фезам является экономически целесообразной и может повысить доступность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Kaniaris P, Varonos DD. Piracetam attenuates the changes in the surface potential of the phosphatidylcholine monolayer produced by alcohols. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1985, 36: 47-51.
- Mingeot-Leclercq MP, Lins L, Bensliman M, Thomas A, Van Bambeke F, Peuvot J et al. Piracetam inhibits the lipid-destabilising effect of the amyloid peptide Abeta C-terminal fragment. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1609(1): 28-38.
- Müller WE, Koch S, Scheuer K, Rostock A, Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol*, 1997, 53: 135-140.
- Scheuer K, Stoll S, Paschke U, Weigel R, Müller WE. N-methyl-D-aspartate receptor density and membrane fluidity as possible determinants of the decline of passive avoidance performance in aging. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 50: 65-70.
- Müller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G, Mendlewicz J, Eds. Treatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation. Int Acad Biomed Drug Res. Basel: Karger 1992, 2: 35-40.
- Pilch H, Müller WE. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology*, 1988, 94: 74-78.
- Stoll L, Schubert T, Müller WE. Age-related deficits of central muscarinic cholinergic receptor function in the mouse: Partial restoration by chronic piracetam treatment. *Neurobiol Aging*, 1992, 13: 39-44.
- Wurtman RJ, Magic SG, Reinstein DK. Piracetam decreases hippocampal acetylcholine levels in rats. *Life Sci*, 1981, 28: 1091-1093.
- Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry*, 1980, 15: 150-156.
- Olpe H-R, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol*, 1981, 33: 249-251.
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*, 1993, 47: 217-222.
- Ahmed A, Oswald R. Piracetam Defines a New Binding Site for Allosteric Modulators of a amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53(5): 2197-2203.
- Paula-Barbosa MM, Brandao F, Pinho MC, Andrade JP, Madeira MD, Cadete-Leite A. The effects of piracetam on lipofuscin of the rat cerebellar and hippocampal neurons after long-term alcohol treatment and withdrawal: A quantitative study. *Alcohol Clin Exp Res*, 1991, 15: 834-838.
- Xerri C, Zennou-Azogui Y. Influence of the postlesion environment and chronic piracetam treatment on the organization of the somatotopic map in the rat primary somatosensory cortex after focal cortical injury. *Neuroscience*, 2003, 118: 161-177.
- Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*, 2005, 11(2): 169-182.
- Brandao F, Cadete-Leite A, Andrade JP, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol. *Alcohol*, 1996, 13: 239-249.
- Brandao F, Paula-Barbosa MM, Cadete-Leite A. Piracetam impedes hippocampal neuronal loss during withdrawal after chronic alcohol intake. *Alcohol*, 1995, 12: 279-288.
- Grau M, Montero JL, Balasch J. Effect of Piracetam on electrocorticogram and local cerebral glucose utilization in the rat. *General pharmacology*, 1987, 18(2): 205-211.
- Nickolson VJ, Wolthuis OL. Effect of the acquisition-enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism. Comparison with naftidrofuryl and methamphetamine. *Biochemical pharmacology*, 1976, 25(20): 2241-2244.
- Tacconi MT, Wurtman RJ. Piracetam: physiological disposition and mechanism of action. *Advances in neurology*, 1986, 43: 675-685.
- Nalbandian RM, Henry RL, Burek CL, Diglio CA, Goldman AI, Taylor GW et al. Diminished adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium by piracetam. *Am J Hematol*, 1983, 15: 147-151.
- Reuse-Blom S. Microcirculation of the pial vessels in the rabbit. *Acta Cardiol*, 1979, 34: 35-36.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 110-118.
- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 1976, 263: 663-665.
- Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb Res*, 1977, 11: 323-344.
- Moncada S, Higgs EA, Vane JR. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin PGI₂), a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet*, 1977, 1: 18-20.
- Schorr K, Link HB, Rosen R, Klaus W, Rosen P. Prostacyclin-induced coronary vasodilation. Interactions with adenosine, cyclic AMP and energy charge in the rat heart in vitro. *Eur J Pharmacol*, 1980, 64: 341-348.
- Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. *Med Klin*, 1978, 73: 195-202.
- Sato M, Heiss WD. Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats. *Arzneimittelforschung*, 1985, 35: 790-792.
- Poignet H, Beaughard M, Lecoq G, Massingham R. Functional, Behavioral, and Histological Changes Induced by Transient Global Cerebral Ischemia in Rats: Effects of Cinnarizine and Flunarizine. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1989, 9(5): 646-654.
- Deka CVR. Role of Cinnarizine in Peripheral Vertigo. *Vertigo Viewpoint*, 2006, 4(1): 2-4.
- Towse G. Cinnarizine - a labyrinthine sedative. *The Journal of laryngology and otology*, 1980, 94(9): 1009-1015.
- Miguel R, Correia AS, Bugalho P. Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J Parkinsons Dis*, 2014, 4(4): 645-649.
- Benvenuti F, Baroni A, Bandinelli S, Ferrucci L, Corradetti R, Pantaleo T. Flunarizine-induced parkinsonism in the elderly. *J Clin Pharmacol*, 1988, 28: 600-608.
- Garcia-Ruiz PJ, Garcia de Yebenes J, Jimenez-Jimenez FJ, Vazquez A, Garcia Urrea D, Morales B. Parkinsonism associated with calcium channel blockers: A prospective follow-up study. *Clin Neuropharmacol*, 1992, 15: 19-26.
- Jimenez-Jimenez FJ, Orti-Pareja M, Ayuso-Peralta L, Gasalla T, Cabrera-Valdivia F, Vaquero A et al. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey. *Parkinsonism Relat Disord*, 1996, 2: 145-149.
- Negrotti A, Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. *Mov Disord*, 1997, 12: 107-110.
- Garcia-Ruiz PJ, Jimenez-Jimenez F, Garcia de Yebenes J. Calcium channel blocker-induced parkinsonism: Clinical features and comparisons with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 1998, 4: 211-214.
- Terland O, Flatmark T. Drug-induced parkinsonism: Cinnarizine and flunarizine are potent uncouplers of the vacuolar H⁺-ATPase in catecholamine storage vesicles. *Neuropharmacology*, 1999, 38(6): 879-882.
- Serrano A, Menendez J, Casarejos M, Solano R, Gallego E, Sanchez M et al. Effects of cinnarizine, a calcium antagonist that produces human parkinsonism, in parkin knock out mice. *Neuropharmacology*, 2005, 49(2): 208-219.
- Fabiani G, Pastro PC, Froehner C. Parkinsonism and other movement disorders in outpatients in chronic use of cinnarizine and flunarizine. *Archivos de neuro-psiquiatria*, 2004, 62(3B): 784-788.
- Budygin EA, Gainetdinov RR, Titov DA, Kovalev GI. The effect of a low dose of piracetam on the activity of the dopaminergic system in the rat striatum. *Eksp Klin Farmakol*, 1996, 59(2): 6-8.
- Zaitone SA, Abo-Elmatty DM, Elshazly SM. Piracetam and vinpocetine ameliorate rotenone-induced Parkinsonism in rats. *Indian J Pharmacol*, 2012, 44(6): 774-779.
- Kaniecki R, Lucas S. Treatment of primary headache: preventive treatment of migraine. In: Standards of care for headache diagnosis and treatment. Chicago (IL): National Headache Foundation, 2004: 40-52.
- Табеева Г.Р. Головная боль: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 288 с.
- Togha M, Malamiri RA, Rashidi-Ranjbar N, Asa S, Mahvelati F, Ashrafi MR. Efficacy and safety of cinnarizine in the prophylaxis of migraine headaches in children: an open, randomized comparative trial with propranolol. *Acta Neurol Belg*, 2012, 112: 51-55.
- Togha M, Rahmat Jirde M, Nilavari K, Ashrafian H, Razeghi S, Kohan L. Cinnarizine in refractory migraine prophylaxis: efficacy and tolerability. A comparison with sodium valproate. *J Headache Pain*, 2008, 9: 77-82.
- Тарасова С.В., Соколова А.Ю., Тумелевич Б.Ч., Амелин А.В., Скоромец А.А. Сравнительная эффективность Фезама и циннаризина у пациентов с мигренью. *РМЖ*, 2006, 14(22): 1-4.
- Кабанов А.А., Бойко А.Н., Еськина Т.А., Шелякина Л.А., Шукин А.И., Батышева Т.Т. и др. Применение Фезама у больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения. *Неврологический журнал*, 2004, 9(2): 65-67.
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, 1988, 38: 1822-1825.
- Гусев Е.И., Бойко А.Н., Коляк Е.В., Каралкин А.В., Камчатнов П.Р., Мартынов М.Ю. Вклад нарушений микроциркуляции в формирование клинической картины рассеянного склероза у больных старше 45 лет и возможные направления коррекции сосудистой патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2008, 108(5): 25-31.
- Шукин И.А., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Шихеримов Р.К., Исмаилов А.М., Болотов А.В. и др. Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*, 2016, 18(2): 85-94.
- Арабханова М.А., Пышкина Л.И., Кабанов А.А., Колесникова Т.И., Ясанова А.Н., Мартынов М.Ю. и др. Фезам в комплексном лечении нарушений мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2008, 108(2): 24-26.
- Кабанов А.А., Бойко А.Н., Еськина Т.А., Шелякина Л.А., Шукин И.А., Батышева Т.Т. и др. Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения фезамом, пирацетамом и циннаризином. *Трудный пациент*, 2004, 4: 12-17.

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.², Пронин А.В.^{1,2}, Волков А.Ю.²¹ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;²Российский сотрудничающий центр «Нейробиология» Института микроразнообразия под эгидой ЮНЕСКО при ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8;²117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Синергичные нейротрофические эффекты пирацетама и тиотриазолина

Рассмотрен синергизм между ноотропным препаратом пирацетамом и препаратом метаболического действия тиотриазолином, поддерживающим энергетический метаболизм и выживание нейронов и других видов клеток. Пирацетам — ноотропный препарат, химическое производное пирролидона, применяется в неврологической, психиатрической и наркологической практике. Имеются данные о положительном действии пирацетама у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца. Предположительно пирацетам стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга. В результате действия препарата активизируются гликолитические процессы, повышается концентрация АТФ в мозговой ткани. Тиотриазолин — соединение, обладающее антиоксидантными, противоишемическими свойствами. Совместное применение пирацетама и тиотриазолина представляет собой инновационное направление в лечении инсульта и других поражений мозга, особенно на фоне резистентности к инсулину и высокого уровня глюкозы в крови. В статье рассмотрены нейробиологические свойства тиотриазолина и пирацетама, синергично оказывающих нейротропное и нейротрофическое действие.

Ключевые слова: пирацетам; тиотриазолин; тиоцетам; нейропротекция; нейротрофический эффект.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Пронин АВ, Волков АЮ. Синергичные нейротрофические эффекты пирацетама и тиотриазолина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(8)1:86–89.

Synergistic neurotrophic effects of piracetam and thiotriazoline

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.², Пронин А.В.^{1,2}, Волков А.Ю.²¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia;²Russian Satellite Neurobiology Center, Trace Element Institute for UNESCO, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia¹8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000;²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

The paper considers the synergy between the nootropic drug piracetam and the metabolic agent thiotriazoline that maintains energy metabolism and survival of neurons and other types of cells. Piracetam, a nootropic drug, a chemical pyrrolidone derivative, is used in neurological, psychiatric, and narcological practice. There is evidence on the positive effect of piracetam in elderly and senile patients with coronary heart disease. This drug is supposed to stimulate redox processes, to enhance glucose utilization, and to improve regional blood flow in the ischemic brain regions. Due to its action, the drug activates glycolytic processes and elevates ATP concentrations in brain tissue. Thiotriazoline is a compound that has antioxidant, anti-ischemic properties. The co-administration of piracetam and thiotriazoline is an innovation area in the treatment of stroke and other brain damages, especially in insulin resistance and high blood glucose levels. The paper considers the neurobiological properties of thiotriazoline and piracetam, which synergistically exert neuroprotective and neurotrophic effects.

Keywords: piracetam; thiotriazoline; thiocetam; neuroprotection; neurotrophic effect.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Pronin AV, Volkov AYU. Synergistic neurotrophic effects of piracetam and thiotriazoline. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;(8)1:86–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-86-89>

В нашей стране ноотропные препараты используются в терапии и профилактике ишемических заболеваний головного мозга, прежде всего ишемического инсульта. Пирацетам — ноотропный препарат, химическое производное пирролидона, который применяется в неврологической, психиатрической и наркологической практике (рис. 1). Имеются данные о положительном действии пирацетама у

больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. К октябрю 2015 г. в базе данных PubMed было представлено 3113 исследований, посвященных нейробиологическим и клиническим эффектам пирацетама [3–11].

Механизм действия препарата окончательно неясен. Показано модулирующее влияние пирацетама на АМРА-глу-

таматные рецепторы и снижение агрегации тромбоцитов. Предположительно пирацетам стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга. В результате действия препарата активизируются гликолитические процессы, повышается концентрация АТФ в мозговой ткани.

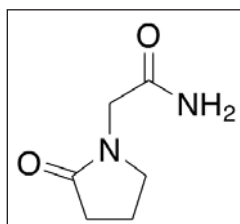


Рис. 1. Химическая структура пирацетама

У пациентов с сахарным диабетом (СД) и инсулинорезистентностью ишемия головного мозга протекает особенно тяжело. Гипергликемия стимулирует нейрональную дисфункцию (в частности, вследствие неферментативного гликирования белков и окислительного стресса [3]). Поэтому в терапию ишемического инсульта у пациентов с нарушениями углеводного обмена (СД 2-го типа, глюкозотолерантные состояния и т. д.) перспективно включать эффективные и безопасные эссенциальные микронутриенты (витамины группы В, хром, тиоктовая кислота, биофлавоноиды, омега-полиненасыщенные жирные кислоты и др.) и даже специальные противодиабетические препараты. Кроме того, классическими осложнениями СД являются неврологические поражения — диабетическая полиневропатия и ретинопатия.

Тиотриазолин — соединение, обладающее антиоксидантными, противоишемическими свойствами. Совместное применение пирацетама и тиотриазолина представляет собой инновационное направление в лечении инсульта и других поражений мозга, особенно на фоне резистентности к инсулину и высокого уровня глюкозы в крови. В работе рассмотрены нейробиологические свойства тиотриазолина и пирацетама, синергично оказывающих нейропротекторное и нейротрофическое действие.

Нейробиологические эффекты пирацетама

Нейробиологические эффекты пирацетама хорошо изучены. Пирацетам регулирует деятельность АМРА-рецепторов, которые участвуют в формировании синаптической пластичности. Активация АМРА-рецепторов повышает экспрессию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) за счет модуляции глутаматергической передачи внутриклеточного сигнала, улучшения долговременной потенциации и повышения экспрессии других нейротрофинов [8].

Пирацетам и его производные способствуют повышению уровня нейротрофических факторов в головном мозге. В эксперименте курсовое введение пирацетама сопровождалось повышением экспрессии белка BDNF в гиппокампе и корковых тканях. Начальная концентрация BDNF в гиппокампе составляла $0,091 \pm 0,005$ пг/мкг, а после введения препарата — $0,115 \pm 0,004$ пг/мкг [9].

Леветипирацетам, химический аналог пирацетама, дозозависимо стимулирует экспрессию BDNF в кортикальных астроцитах уже в очень низких концентрациях (1–10 мкг/мл) [10].

Пирацетам достоверно ($p < 0,01$) повышал экспрессию нейротрофина 3 (NT3), которая снижалась при поражении

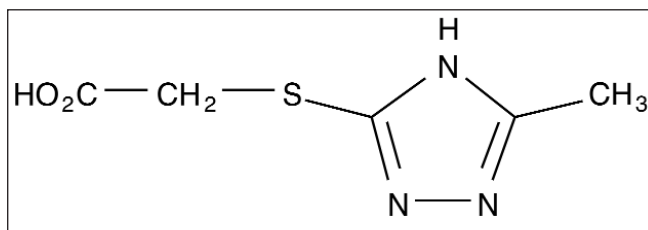


Рис. 2. Химическая структура тиотриазолина

нервной системы, вызванном хлоридом алюминия (модель подострого старения мозга) [11].

Фармакологические свойства тиотриазолина

Молекула тиотриазолина (рис. 2) обладает антиоксидантным, гепатопротекторным, противоишемическим, мембраностабилизирующим, иммуномодулирующим, холатостимулирующим действием и др. Тиотриазолин активизирует анаэробный гликолиз, апоптоз, обладает антиоксидантным эффектом, улучшает микроциркуляцию [12].

Нарушения энергетического обмена вследствие ишемии играют центральную роль в патогенезе цереброваскулярных заболеваний, ИБС, патологии зрения вследствие нарушений кровообращения и др. [13, 14]. Возникающее при этом неконтролируемое образование свободных радикалов является универсальным ключевым механизмом повреждения клеток и тканей при всех патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и ведущих к апоптозу. Основные эффекты антиоксидантного препарата тиотриазолин реализуются на всех этапах развития гипоксических и ишемических повреждений на уровне клеток ЦНС и миокарда, что оказывает комплексное лечебное действие при коморбидной сосудистой патологии [15], поэтому тиотриазолин используется в неврологии, кардиологии, хирургии и офтальмологии [16]. Так, при амбулаторной терапии тиотриазолином пациентов с различными вариантами ИБС в течение как минимум 30 дней выявлены клинически значимое уменьшение тяжести стенокардии, суточной потребности в препаратах нитроглицерина, положительная динамика функционального состояния миокарда [17]. Исследование влияния тиотриазолина на структурно-функциональные параметры сердца и клиническое течение сердечной недостаточности показало, что препарат способствует повышению как систолической, так и диастолической функции левого желудочка, уменьшению выраженности клинических проявлений сердечной недостаточности и увеличению толерантности к физической нагрузке [18].

Изучена возможность защитного влияния тиотриазолина на развитие экспериментальной световой катаракты. Инстилляцией тиотриазолина в процессе светового воздействия на экспериментальных животных существенно задерживали развитие патологических изменений в хрусталике. Факт защитного влияния препарата на развитие помутнений в хрусталике при световом воздействии рассматривается как экспериментальная предпосылка для применения тиотриазолина для лечения световой катаракты [19].

Тиотриазолин оказывает выраженное нейропротективное действие при экспериментальной модели инсульта, тормозя гибель нейронов, прежде всего в сенсомоторной

зоне фронтальной коры. Ишемическая гибель нейронов происходит вследствие осмотического лизиса, а нейропротективное действие тиотриазолина реализуется путем стимуляции активности экспрессии генов и синтеза белков [20].

При использовании по отдельности недостатком тиотриазолина, как и пирacetамa, является замедленное фармакологическое действие. Фармакологические преимущества сочетания тиотриазолина с пирacetамом в составе другого препарата — тиоцетамa, обусловлены взаимопотенцирующим действием тиотриазолина, оказывающего антиоксидантный и церебропротективный эффект, и пирacetамa, обладающего ноотропными свойствами. Такое сочетание средство расширяет спектр присущего тиотриазолину фармакологического действия и исключает обострение коронарной недостаточности и диспептических явлений, возможных при использовании пирacetамa [21].

В эксперименте электрошок и скополамин вызывали забывание навыка у животных при воспроизведении условной реакции пассивного избегания через 24 ч после обучения. Предварительное введение тиотриазолина, пирacetамa или ноотрила опытным животным и последующее применение амнестических факторов вызывало значительное увеличение латентного времени рефлекса, т. е. сохранение навыка обучения по сравнению с контрольными животными [21].

Церебропротективные свойства тиоцетамa изучали на двух моделях экспериментального инсульта у крыс: а) ишемию мозга вызывали билатеральной перевязкой общих сонных артерий; б) геморрагическое повреждение головного

мозга — путем введения аутокрови в область внутренней капсулы. Применение тиоцетамa оказывало значительное церебропротективное действие при экспериментальной ишемии головного мозга, о чем свидетельствовало снижение уровня малоновго диальдегида в ишемизированных тканях головного мозга. В условиях геморрагической модели инсульта выживаемость животных при назначении тиоцетамa составляла 83%, пирacetамa — 50% и тиотриазолина — 33% [21].

Заключение

Представленные в настоящей работе результаты фундаментальных исследований указывают на синергичное действие пирacetамa и тиотриазолина в повышении уровня и активизации нейротрофических факторов (в частности, BDNF), особенно на фоне адекватной физической нагрузки. В России зарегистрирован препарат «Тиоцетам», представляющий собой сочетание пирacetамa и тиотриазолина [22]. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта, при нарушениях речи, психических и соматических расстройствах, сниженной активности, нарушении эмоциональной сферы. Тиоцетам применяется при лечении (в восстановительном периоде) сосудистой, токсической и травматической энцефалопатии, для устранения абстинентного синдрома при алкогольной интоксикации, при диабетической энцефалопатии. Тиотриазолин облегчает реализацию нейротрофических, мнестических и когнитивных эффектов пирacetамa, особенно в условиях осложненного метаболизма глюкозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский МД. Лекарственные средства. 19-е изд. Москва: Новая волна; 2015. С. 111-5. [Mashkovskii MD. *Lekarstvennye sredstva* [Medications]. 19th ed. Moscow: Novaya volna; 2015. P. 111-5.]
2. Воронина ТА, Серединин СБ. Ноотропные препараты, достижение и новые проблемы. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998;61(4):3-9. [Voronina TA, Seredinin SB. Nootropics, achievement and new challenges. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 1998;61(4):3-9. (In Russ.)].
3. Tomlinson DR. Future prevention and treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab*. 1998 Nov;24 Suppl 3:79-83.
4. Tuglu D, Yuvanc E, Ozan T, Bal F, et al. Protective effects of udenafil citrate, piracetam and dexmedetomidine treatment on testicular torsion/detorsion-induced ischaemia/reperfusion injury in rats. *Andrologia*. 2015 Nov 20. doi: 10.1111/and.12499. [Epub ahead of print].
5. Kovalev GI, Kondrakhin EA, Salimov RM, Neznamov GG. The influence of piracetam on behavior and brain receptors in C57BL/6 and BALB/c mice: nootropic and anxiolytic effects. *Eksp Klin Farmakol*. 2013;76(9):3-10.
6. Fang Y, Qiu Z, Hu W, et al. Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2014 Feb;7(2):429-34. Epub 2013 Nov 26.
7. Stockburger C, Kurz C, Koch KA, et al. Improvement of mitochondrial function and dynamics by the metabolic enhancer piracetam. *Biochem Soc Trans*. 2013 Oct;41(5):1331-4. doi: 10.1042/BST20130054.
8. O'Neill MJ, Bleakman D, Zimmerman DM, Nisenbaum ES. AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004 Jun;3(3):181-94.
9. Firstova Iulu, Dolotov OV, Kondrakhin EA, et al. Effects of nootropic drugs on hippocampal and cortical BDNF levels in mice with different exploratory behavior efficacy. *Eksp Klin Farmakol*. 2009 Nov-Dec;72(6):3-6.
10. Cardile V, Pavone A, Gulino R, et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in rat astrocyte cultures treated with Levettiracetam. *Brain Res*. 2003 Jun 27;976(2):227-33.
11. Gao L, Peng X, Huo S, et al. Acteoside enhances expression of neurotrophin-3 in brain tissues of subacute aging mice induced by D-galactose combined with aluminum trichloride. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2014 Oct;30(10):1022-5.
12. Козловский ВИ, Коневалова НЮ, Козловская СП. Новый цитопротектор тиотриазолин. Вестник фармации. 2007;34(4):55-9. [Kozlovskii VI, Konevalova NYu, Kozlovskaya SP. New cytoprotector thiotriazolin. *Vestnik farmatsii*. 2007;34(4):55-9. (In Russ.)].
13. Дунаев ВВ, Крайдашенко ОВ, Красько НП и др. Тиотриазолин в терапии ишемической болезни сердца. Рецепт. 2007;54(4):81-3. [Dunaev VV, Kraidashenko OV, Kras'ko NP, et al. Thiotriazolin in the treatment of coronary heart disease. *Retsept*. 2007;54(4):81-3. (In Russ.)].
14. Манищенко ЮА, Шкала ЛВ, Дудич ТИ и др. Оксидантный стресс у больных с сахарным диабетом 2-го типа, сочетанным с обострением хронического пиелонефрита. Международный эндокринологический журнал. 2013;51(3):19-22. [Manishchenko YuA, Shkala LV, Dudich TI, et al. Oxidative stress in patients with diabetes mellitus of the 2nd type, associated with exacerbation of chronic pyelonephritis. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2013;51(3):19-22. (In Russ.)].
15. Шишкова ВН. Основные патогенетические механизмы развития ишемических повреждений и возможность их коррекции у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Фарматека. 2015;(13):64-9. [Shishkova VN. The main pathogenetic mechanisms of development of ischemic damage and the possibility of their correction in patients with concomitant cardiovascular pathology. *Farmateka*. 2015;(13):64-9. (In Russ.)].
16. Карабут ЛВ. Применение тиотриазолина в неврологической практике. Проблемы экологичної та медичної генетики і клінічної імунології. 2011;(5):341-7. [Karabut LV. The use of thiotriazolin in neurological practice.

Problemi ekologichnoi ta medichnoi genetiki i klinichnoi imunologii. 2011;(5):341-7. (In Russ.).

17. Савченко МА, Ярмолевич ВВ, Власенкова ЕС, Борис МА. Применение тиотриазолина в амбулаторной практике: опыт и перспективы. Медицинские новости. 2013;(9):69-74. [Savchenko MA, Yarmolovich VV, Vlasenkova ES, Boris MA. The use of thiotriazolin in outpatient facilities: experience and prospects. *Meditsinskie novosti.* 2013;(9):69-74. (In Russ.)].

18. Ушаков АВ, Гагарина АА. Эффективность метаболической терапии в лечении пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;8(3): 28-32. [Ushakov AV, Gagarina AA. Efficiency of metabolic therapy in treatment of patients with heart failure on the background of diabetes

mellitus. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2015;8(3):28-32. (In Russ.)].

19. Аль СС. Положительное действие инстилляций тиотриазолина на состояние хрусталика в условиях экспериментальной световой катаракты. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної. 2009;(6):307-15. [Al' SS. The positive effect of instillation of thiotriazolin on the condition of the lens in experimental cataract light conditions. *Problemi ekologichnoi ta medichnoi genetiki i klinichnoi.* 2009;(6):307-15. (In Russ.)].

20. Беленичев ИФ, Сидорова ИВ, Дунаев ВВ и др. Фармакологическая нейропротекция постинсультных повреждений нейронов сенсомоторной зоны фронтальной коры и гиппокампа у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2006;69(5):11-5. [Belenichev IF, Sidorova IV, Dunaev VV, et al. Pharmacological neuropro-

tection of post-stroke damage of neurons in the sensorimotor areas of the frontal cortex and hippocampus in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2006;69(5):11-5. (In Russ.)].

21. Мазур ИА, Стец ВР, Волошин НА и др. Церебропротекторное и ноотропное лекарственное средство в таблетках, покрытых оболочкой. Патент на изобретение РФ № 2248203 от 14.02.2003. [Mazur IA, Stets VR, Voloshin NA, et al. Cerebroprotective and nootropic drug in the coated tablets. The patent for invention of the Russian Federation № 2248203. 14.02.2003.]

22. Тиоцетам (Tiocetam), инструкция по применению, противопоказания, состав [Tiocetam, instructions for use, contraindications, composition].

http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_50956.htm

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРА ТИОТРИАЗОЛИН® В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Т. Потупчик¹, кандидат медицинских наук,
О. Веселова¹, кандидат медицинских наук,
Л. Эверт², доктор медицинских наук,
О. Аверьянова³

¹Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск

³Межрайонный родильный дом №4, Красноярск

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

*Рассматриваются возможности применения цитопротектора Тиотриазолин®
в комплексной терапии больных ИБС.*

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, цитопротекторы,
Тиотриазолин®.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении длительного времени занимает ведущее место в общей структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности населения большинства экономически развитых стран мира, в том числе — в России. В последние годы наблюдается тенденция к омоложению контингента заболевших, неблагоприятному течению заболевания, особенно при сопутствующей патологии, а также у пожилых пациентов. Все это обуславливает необходимость поиска более эффективных методов лечения и применения современных безопасных и высокоэффективных фармакологических препаратов для лечения данного заболевания.

Состояние миокарда в значительной мере зависит от особенностей окислительно-восстановительных процессов, протекающих в кардиомиоцитах и обеспечивающих их энергией. При ишемии изменяется биомеханизм энергообразования в кардиомиоцитах, нарушаются обменные процессы, снижается эффективность функционирования клеток миокарда, что сопряжено с ухудшением работы сердца. Прогрессирование ишемии приводит к повреждению кардиомиоцитов и образованию участков некроза — развитию инфаркта миокарда (ИМ) и, как следствие, сердечной недостаточности, и часто к развитию нарушений ритма и проводимости сердца. Метаболические нарушения характеризуются прогрессирующим снижением уровня высокоэнергетических фосфатов, накоплением потенциально токсичных продуктов метаболизма (лактата, ионов водорода, свободных кислородных радикалов), а также накоплением ионов натрия и кальция, что приводит к морфологическому повреждению и гибели клетки.

Приоритетным подходом в терапии ИБС длительное время были и остаются лечебные мероприятия, направленные на восстановление и улучшение гемодинамики. Вместе с тем известно, что препараты, влияющие на гемодинамические показатели, не обладают цитопротекторными свойствами, они не защищают клетку от ишемических повреждений.

В настоящее время метаболические средства признаны важным компонентом терапии сердечно-сосудистой патологии, так как их использование дополнительно к основному лечению имеет убедительный уровень доказательности — класс Ib, уровень B [5, 22]. В Европейском руководстве по лечению стабильной стенокардии напряжения 2013 г. определено место кардиопротекторов как препаратов 2-й линии с целью уменьшения симптомов и (или) снижения ишемии у пациентов со стабильной стенокардией. Выбор оптимального кардиопротектора, способного влиять на клеточный метаболизм, процессы энергообразования, ионный гомеостаз, оказывать мембраностабилизирующее, антиапоптотическое, а в целом — цитопротекторное действие, является актуальной проблемой современной клинической кардиологии.

Традиционное лечение хронических форм ИБС в первую очередь направлено на снижение потребности миокарда в кислороде и (или) увеличение его доставки. Однако при ишемии в кардиомиоцитах скапливается большое количество недоокисленных жирных кислот, лактата, свободных радикалов и других продуктов обмена, которые оказывают дополнительное повреждающее действие на миокард. Решить проблему нормализации метаболизма ишемизированного миокарда можно за счет оптимизации использования кислорода кардиомиоцитами с помощью средств, влияющих на внутриклеточный метаболизм и обладающих цитопротективными свойствами [5, 16, 23].

Известны следующие кардиометаболические препараты с доказанной клинической эффективностью — это триметазидин, милдронат, никотиновая кислота, L-карнитин, кверцетин, тиотриазолин. Особый интерес среди препаратов с доказанной эффективностью представляет современный антигипоксикант и антиоксидант — Тиотриазолин® (Корпорация «Артериум»), который относится к группе триазольных соединений и представляет собой морфолиновую соль 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоуксусной кислоты. Препарат множественного механизма действия, оказывает энерготропное, антиоксидантное, мембраностабилизирующее, противоишемическое, антиаритмическое, иммуномодулирующее, противовоспалительное действие и обладает стимулирующей регенерацию клеток активностью [20].

Механизм действия препарата Тиотриазолин® на энергетический обмен связан с его способностью в условиях ишемического повреждения восстанавливать активность гликолитических ферментов в клетке, в том числе активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — фермента, адаптирующего глюкозу к дальнейшей трансформации в АТФ. Энерготропное действие препарата Тиотриазолин® также реализуется путем активации малат-аспартатного «челночного» механизма, который обеспечивает протонами электрон-транспортную цепь митохондрий, что препятствует образованию активных форм кислорода (АФК) и активирует окислительное фосфорилирование с увеличением образования АТФ. При ишемии Тиотриазолин® содействует утилизации восстановленных пиридиннуклеотидов (НАДН) в малат-аспартатном шунте митохондрий и активирует восстановление НАД⁺ в лактатдегидрогеназной реакции в цитозоле [5, 12]. Повышение соотношения НАД/НАДН инвертирует активность лактатдегидрогеназы в сторону образования пирувата, способствует снижению его восстановления в лактат и уменьшает соотношение лактат/пируват при гипоксическом повреждении. Уменьшение внутриклеточ-

ного лактата снижает явления некомпенсированного ацидоза и его прооксидантное действие. Активация гликолиза в клетке по аэробному пути окисления при действии препарата Тиотриазолин® приводит к повышению содержания АТФ на фоне увеличенного запаса АДФ и к снижению уровня АМФ.

Таким образом, Тиотриазолин® оптимизирует процессы окисления глюкозы и энергообразования в ишемизированных клетках [5, 12, 13].

Антиоксидантное действие препарата Тиотриазолин® связано с наличием в молекуле тиольной группы, которая конкурирует с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков клеточной мембраны за супероксидрадикалы и с активацией антирадикальных ферментов — супероксиддисмутазы и каталазы, антиперекисного фермента глутатионпероксидазы, способствует более экономному расходу эндогенного антиоксиданта — альфа-токоферола, тормозит образование промежуточных и конечных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов, триенкетонных и малонового диальдегида [1, 14, 17].

Кроме того, Тиотриазолин® способен активировать транскрипцию ядерного фактора NF-κB. Этот процесс реализуется через тиореданин, который непосредственно может влиять на транскрипцию NF-κB. Тиотриазолин® препятствует окислению тиореданина, тем самым способствуя сохранению равновесия в паре «тиореданин окисленный — тиореданин восстановленный», вследствие чего тормозит каскад реакций, приводящих клетку к гибели. Это — важная точка приложения препарата Тиотриазолин® при миокардитах и прямое показание к его применению при воспалительных кардиомиопатиях. Подобное действие не присуще другим препаратам из группы корректоров метаболизма миокарда (милдронату, триметаздину, ранолазину) [11, 16].

Показано, что Тиотриазолин® эффективен при ряде патологических состояний. Наиболее изучены возможности его применения в кардиологии, прежде всего в комплексной терапии больных ИБС. С помощью нагрузочных тестов доказана способность препарата Тиотриазолин® уменьшать частоту и выраженность стенокардии, ишемии миокарда, повышать толерантность к физической нагрузке.

Доказана способность препарата уменьшать ишемические повреждения миокарда (по изменениям EAST, MB-KFK, ЛДГ1). Эти данные позволили рекомендовать Тиотриазолин® в комплексе терапии стенокардии напряжения II–III функционального класса (ФК) и постинфарктного кардиосклероза [4, 8]. Применение препарата Тиотриазолин® на фоне приема других антиангинальных и антиишемических препаратов позволяет повысить эффективность лечения и дает возможность снижения дозировок последних.

Открытое проспективное исследование, проведенное в Белоруссии, показало [19], что включение препарата Тиотриазолин® в комплексную амбулаторную терапию пациентов с хроническими формами ИБС, в частности стабильной стенокардией напряжения, приводит к снижению числа ангинозных приступов, требующих приема нитратов короткого действия, положительно влияет на показатели качества жизни, особенно касающиеся физической и психоэмоциональной сферы, способствует улучшению гемодинамических показателей; при этом у препарата хорошая переносимость, он удобен для использования в амбулаторно-поликлинических условиях, имеет приемлемую стоимость.

При острых коронарных синдромах Тиотриазолин® на фоне базисной терапии способствовал более быстрому регрессу болевого синдрома, оказывал стабилизирующий эффект на зону ИМ и предотвращал развитие осложнений и рецидивов ИМ. В остром периоде ИМ реже отмечались левожелудочковые аритмии. Доказана эффективность препарата Тиотриазолин® у больных с постинфарктной стенокардией [2].

Тиотриазолин® не влияет на автоматизм, проводимость и рефрактерный период, незначительно повышает возбудимость желудочков. Эти эффекты в значительной мере объясняются улучшением метаболизма миокарда, снижением его ишемизации. Противоаритмические эффекты препарата Тиотриазолин® связаны и с изменением трансмембранного транспорта катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Тиотриазолин® оказывает профилактическое действие в отношении изменения концентрации ионов K^+ и уменьшает калий-натриевое соотношение в плазме, увеличивает содержание ионов K^+ и калий-натриевый градиент в эритроцитах и миокарде. Препарат способствует восстановлению ритма у больных мерцательной аритмией, уменьшению экстрасистол, улучшению ритма при синдроме слабости синусового узла.

Повышение систолической и диастолической функции миокарда связывают как с улучшением метаболизма, перекисного окисления липидов, так и с противовоспалительными эффектами препарата Тиотриазолин® [1, 11].

Тиотриазолин® у больных артериальной гипертензией (АГ) существенно улучшает гемодинамику в сосудах миокарда, глаз, головного мозга, почек. При АГ (не только эссенциальной, но и почечной этиологии [5]) отмечено существенное повышение эффективности ряда антигипертензивных средств. Полагают, что гемодинамические эффекты и повышение эффективности антигипертензивной терапии в значительной мере связаны с улучшением функционального состояния эндотелия [12, 15]. В последнее время рядом исследователей установлено, что одним из важных патогенетических звеньев прогрессирования АГ является нарушение вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия, которое проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на воздействие эндотелийопосредованных стимулов [10, 13].

В работах А.А. Яковлевой и соавт. (2002) показана взаимосвязь между положительным влиянием препарата Тиотриазолин® на процессы перекисного окисления липидов, состояние антиоксидантных ферментов и эндотелиальную дисфункцию как у больных ИБС в сочетании с АГ, так и у пациентов с АГ в отсутствие ИБС [20]. Получены статистически достоверные результаты, свидетельствующие о реверсии эндотелиальной дисфункции у больных ИБС и АГ под влиянием курсовой терапии препаратом Тиотриазолин®, вероятно, данный эффект можно объяснить его антиоксидантными свойствами. В пользу такого предположения свидетельствуют данные, полученные другими исследователями, установившими положительное влияние антиоксидантов на эндотелиальную функцию при хронической сердечной недостаточности и коронарной болезни [6].

Тиотриазолин®, как правило, хорошо переносится, побочные реакции крайне редки. Анализ динамики лабораторных данных в проводимых исследованиях [14] не выявил отрицательного воздействия препарата на общие показатели и сахар крови; терапия им не сопровождалась изменениями уровня АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина крови; лабораторные показатели мочи не изменялись. Этот препарат может

считаться одним из наиболее безопасных средств метаболической защиты миокарда.

Таким образом, Тиотриазолин® — оригинальный цитопротектор для защиты клеток от гипоксии и окислительно-го стресса с большой доказательной базой в кардиологии, прежде всего при ИБС. Тиотриазолин® оказывает стабилизирующий эффект на зону ИМ и снижает вероятность его осложнений и рецидивов. Тиотриазолин® у пациентов с ИБС уменьшает частоту и выраженность приступов стенокардии, повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает потребление нитратов и других антиангинальных средств. Тиотриазолин® способствует восстановлению ритма у больных с мерцательной аритмией, уменьшению экстрасистол, улучшению ритма при синдроме слабости синусового узла, повышает эффективность антиаритмических и антигипертензивных средств.

Литература

- Белай И.М. Влияние нового препарата Тиотриазолина на липидный обмен и перекисное окисление липидов при экспериментальном атеросклерозе. «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики»: 36. наук. ст. Запоріжжя. — 1997; 1: 183–7.
- Береговая В.Г., Мазур И.А. Антиаритмическая активность производных триазола и хиноазолина. Сб. науч. трудов Запорожского мединститута / Запорожье, 1991: 164.
- Боярская Л.Н., Мазур В.И., Солодова И.В. и др. Тиотриазолин в комплексном лечении функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей и подростков // Провизор. — 2003; 6: 22–3.
- Визир А.Д., Березин А.Е., Крайдашенко О.В. Влияние Тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с явлениями недостаточности кровообращения // Укр. кардиол. журн. — 1996; 4: 15–7.
- Визир В.А., Волошин Н.А., Мазур И.А. и др. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике. Метод. рекомендации / Запорожье, 2006.
- Геруш О.В., Косуба Р.Б., Піняжко О.Р. Реальні ефекти тіотриазоліну. Методичні рекомендації / К., 2003; 21 с.
- Гороховская Г.Н., Петина М.М., Акатова Е.В. и др. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции ингибитором ангиотензинпревращающего фермента // Здоров'я України. — 2006; 19 (152): 40–1.
- Дунаев В.В., Крайдашенко О.В., Красько Н.П. и др. Тиотриазолин в терапии ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста // Здоровоохранение. — 2007; 7: 49–50.
- Корж А.Н. Значение эндотелиальной дисфункции в развитии заболевания сердечно-сосудистой системы // Междунар. мед. журн. — 2003; 3: 10–4.
- Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / Запорожье, 2005: 160.
- Мазур И.А., Чекман И.С., Веленичев И.Ф. Метаболитотропные препараты / Запорожье, 2007.
- Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Х.: Торсинг, 2000; 240 с.
- Михин В.П. Цитопroteкция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы // Арх. внутренней медицины. — 2014; 2 (16): 33–9.
- Нетяжко В.З., Залевская Т.Д. Роль препаратов метаболического действия в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда // Внутренняя медицина. — 2008; 4 (10): 1–4.
- Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью: эффективность и патофизиологическое обоснование применения Тиотриазолина / Медицина СВИУ, 2004: 18–20.
- Сорока Н.Ф., Зыбалова Т.С. Лечение миокардитов // Здоровоохранение. — 2011; 11: 64–70.
- Славкин Ю.Л., Славкина Т.Ю., Патока О.В. Отдаленные результаты лечения Тиотриазолином и Тиотриазолином с пирасетамом головной боли у детей. «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики»: 36. наук. ст. Запоріжжя. — 1999; 3: 266–70.
- Таловерова Л.І. Перекисне окислення ліпідів при неревматичному міокардиті у дітей, які часто хворіють на ГРВІ, та ефективність тіотриазоліну у комплексній терапії // ПАГ. — 200; 1: 62–5.
- Хурса Р.В., Месникова И.Л. Клиническая эффективность тиотриазолина в комплексной амбулаторной терапии хронических форм ишемической болезни сердца // Здоровоохранение. — 2011; 1: 65–71.
- Яковлева О.А., Савченко Н.П., Стопинчук А.В. и др. Влияние тиотриазолина на состояние эндотелиальной дисфункции и липидно-перекисный дисбаланс при моно- и комбинированной терапии с метопрололом у больных ИБС // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. — 2002; 8: 245–9.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J. — 2014; 35 (33): 2260–1.
- Suzuki K., Sawa Y., Ichikawa H. et al. Myocardial protection with endogenous overexpression of manganese superoxide dismutase // Ann. Thorac. Surg. — 1999; 68: 1266–71.

THE CYTOPROTECTOR THIOTRIAZOLINE® IN CARDIOLOGY PRACTICE

T. Potupchik¹, Candidate of Medical Sciences; **O. Veselova**¹, Candidate of Medical Sciences; **L. Evert**², MD; **O. Averyanova**³

¹Prof. V.F. Voino-Yasnetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

³Krasnoyarsk interdistrict maternity hospital №4

The paper considers whether the cytoprotector Thiotriazoline® may be used in the combination therapy of patients with coronary heart disease.

Key words: antihypertensive therapy, cytoprotectors, Thiotriazoline®.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ТИОЦЕТАМА

М. Ивашев¹, доктор медицинских наук, профессор,
В. Горбунов², кандидат медицинских наук

¹Ставропольский государственный медицинский университет

²Представительство Корпорации «Артериум», Москва

E-mail: vladislav.gorbunov@arterium.ua

Представлены данные о применении комплексного препарата Тиоцетам при расстройствах системы кровообращения в сердечной мышце и ткани мозга.

Ключевые слова: Тиоцетам, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные расстройства.

Тиоцетам воздействует на метаболические нарушения, обуславливающие широкий спектр расстройств функции центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. Этиология метаболических энцефалопатий неоднородна, среди них встречаются наследственные и приобретенные. Фармакотерапевтические эффекты Тиоцетама наиболее действенны в отношении приобретенных метаболических энцефалопатий, обусловленных в основном гипоксией.

Нарушение мозгового кровотока — самая частая причина развития дисметаболических процессов в тканях мозга. Из общих закономерностей метаболических расстройств в нервной ткани при гипоксии наиболее значимы активация анаэробных процессов, развитие метаболического ацидоза, интенсификация процессов липопероксидации и дестабилизации биологических мембран (цитоплазматической, митохондриальной, лизосомальной). Перечисленные процессы нарушают электролитный баланс клеток, что отражается на их поляризации и возбудимости, а набухание митохондрий приводит к разобщению процессов окислительного фосфорилирования и дыхания; развивается гипозергоз клеток, страдают все энергозависимые реакции [6].

Тиоцетам — комбинированный лекарственный препарат группы цереброактивных лекарственных средств. Он имеет широкий спектр фармакологической активности, оказывает выраженное энерготропное, противоишемическое, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие, улучшает реологические свойства крови и стимулирует синтез некоторых нейромедиаторов ЦНС. В состав препарата входят 2 активных компонента — пирацетам и Тиотриазолин, которые усиливают фармакологические эффекты друг друга.

Пирацетам (2-оксо-1-пирролидинилацетамид) — лекарственное средство, производное гамма-аминомасляной кислоты, имеющее циклическую структуру. Ноотропное действие препарата обусловлено его способностью усиливать синтез белка и фосфолипидов, которые принимают участие в процессах, обуславливающих память; он повышает скорость оборота информационных макромолекул и, кроме того, активирует аденилатциклазу, что приводит к нормализации процесса превращения аденозиндифосфорной кислоты в аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ). Применение препарата способствует ускорению утилизации глюкозы в тканях мозга. Отмечено влияние пирацетама на глутаматную систему;

в частности, вследствие действия препарата на N-methyl-D-aspartate (NMDA)-рецепторный комплекс изменяются ионные токи кальция, калия и натрия. Пирацетам влияет и на холинергическую систему, способствует усилению синтеза и стимулирует выброс ацетилхолина, повышает чувствительность мускариновых рецепторов к нейромедиатору и увеличивает их число.

Антиоксидантное действие препарата связано с угнетением перекисного окисления липидов (ПОЛ) и позитивным воздействием на металлолигандный гомеостаз. Пирацетам способствует улучшению реологических свойств крови, в частности увеличивает способность мембран эритроцитов к деформации и снижает адгезию эритроцитов к эндотелию сосудов, уменьшает агрегацию тромбоцитов, снижает уровень фибриногена и фактора Виллебранда, уменьшая таким образом вязкость крови, устраняет спазм гладкомышечного слоя сосудов головного мозга, улучшает микроциркуляцию в церебральных сосудах. Отмечено улучшение под его действием контроля коры большого мозга над субкортикальными структурами. Кроме того, пирацетам дает антидепрессивный эффект, уменьшает выраженность экстрапирамидных дисфункций. Мембраностабилизирующий эффект препарата осуществляется благодаря снижению микровязкости мембран нейронов и нормализации проницаемости их фосфолипидного слоя [1, 2, 6].

Тиотриазолин (морфолиний-3-метил-1,2,3-триазолин-5-тиоацетат) — лекарственное средство, дающее множественный цитопротекторный эффект, обеспечивающее широкий спектр органопroteкции. Тиотриазолин повышает компенсаторную активность анаэробного гликолиза при гипоксии, стимулирует процессы окисления в цикле Кребса, сохраняя при этом внутриклеточный фонд АТФ [1, 2, 4]. Благодаря наличию тиольной группы Тиотриазолин является сквенджером для продуцирующихся в митохондриях активных форм кислорода, таких как супероксидрадикал и пероксинитрит (инактивирует их) [5, 8]. То есть антиоксидантное действие препарата связано с его способностью реагировать с активными формами кислорода, уменьшая интенсивность процессов липопероксидации, снимая нагрузку на ферменты собственной антиоксидантной системы (АОС) клетки и способствуя повышению их активности, что доказано в эксперименте и клинике [5, 7, 10].

Тиотриазолин способствует активации фибринолитических процессов, вследствие чего улучшаются реологические свойства крови [1–3], оказывает кардио- и гепатопротекторное действие, способствует снижению чувствительности миокарда к катехоламинам и останавливает прогрессивное снижение сократительной функции сердца. Под действием препарата отмечается уменьшение зоны некроза и ишемии сердечной мышцы. Как гепатопротектор он снижает степень жировой инфильтрации печени, уменьшает распространение ее центролобулярных некрозов, повышает ее способность к регенерации, улучшает липидный, белковый, углеводный и пигментный обмен в клетках печени, препятствует их гибели.

При комбинации Тиотриазолина и пирацетама удачно сочетаются их фармакодинамические эффекты, что обеспечивает цитопротекторное действие Тиоцетама: пирацетам непосредственно влияет на физико-химические свойства нейрональных мембран, восстанавливая их и повышая функциональную активность нейронов, а Тиотриазолин предотвращает их повреждение активными формами кислорода. Антигипоксанта́льный эффект Тиотриазолина способствует со-

хранению энергетического потенциала клетки даже в условиях гипоксии или при увеличении энергопотребления на фоне активирующего действия пирацетама. В Тиоцетаме сочетается ноотропное действие пирацетама с антигипоксантами, противоишемическим, адаптогенным действием Тиотриазолина. Тиоцетам по силе ноотропного и нейропротекторного действия превосходит наиболее известные препараты этой фармакологической группы (пирацетам, фенибут, милдронат, ницерголин, фенотропил) [9].

В России Тиоцетам предлагается в ампулах по 5 мл в дозе 100 мг пирацетама/25 мг тиотриазолина в 1 мл для внутривенного и внутримышечного введения и в таблетках в дозе 200 мг пирацетама/50 мг тиотриазолина в 1 таблетке. Тиоцетам применяли в терапии пациентов с разными нарушениями церебрального и коронарного кровообращения, в том числе при атеросклерозе мозговых сосудов, нарушении микроциркуляции и обменных процессов мозга, возникших вследствие черепно-мозговой травмы, у пациентов с интоксикацией и диабетической энцефалопатией [2, 9, 15, 16].

У 125 больных дисциркуляторной энцефалопатией II степени Тиоцетам был эффективнее пирацетама, действие которого оценивали по показателям когнитивных и мнестических функций (градационная оценка оперативной, зрительной, слуховой, вербальной, моторной и эмоциональной памяти с помощью ряда проб) [14].

Тиоцетам применяли в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ишемического инсульта [11–13]. При его назначении по ступенчатой схеме (сначала — на протяжении 12–14 сут в виде раствора для инъекций внутривенно капельно по 20 мл в разведении в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 раз в сутки, затем — в таблетках в суточной дозе 1200/300 мг на 14 сут) показатель неврологического дефицита по шкале NIHSS, а также показатель жизненной активности в основной и сравниваемой группах достоверно различались уже к 5-м суткам лечения. Основная и контрольная группы различались также по показателям когнитивных функций, определяемым по шкале MMSE, FAB (батарея лобных тестов), по психоэмоциональному состоянию, оцениваемому по шкале депрессии Монтгомери–Асберга (MADRS). Положительная динамика клинической картины в основной группе сочеталась с более выраженной динамикой нормализации показателей ПОЛ и АОС: уровни малонового диальдегида, диенового конъюгата, супероксиддисмутазы и каталазы в основной группе к концу наблюдения были достоверно лучше, чем в контрольной [12].

Тиоцетам, согласно имеющимся данным, переносится хорошо, побочные и нежелательные явления описываются как крайне редкие.

Применение Тиоцетама в неврологической практике доказало его высокую эффективность и безопасность в лечении взрослых пациентов. Широкий спектр положительного воздействия препарата на метаболические процессы в других тканях и системах организма свидетельствует о перспективности посвященных ему дальнейших клинических исследований не только в неврологии, но и в смежных областях медицины.

Литература

- Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Волошин Н.А. и др. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиотриазолина // *Новости медицины и фармации.* — 2007; 1 (205).
- Волошин Н.А., Визир В.А., Волошина И.Н. Тиотриазолин, тиоцетам, тидарон в практике врача / Запорожье, 2008; 223 с.
- Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // *Лечащий врач.* — 2003; 4: 70–4.
- Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Мазур И.А. и др. Фармако-биохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: 36. наук. ст. Запоріжжя, 2002; 8: 73–81.
- Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Мазур И.А. и др. Фармако-биохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: 36. наук. ст. Запоріжжя, 2002; 8: 73–81.
- Ивашев М.Н., Петров В.И., Щербакова Т.Н. Влияние ГАМК и пирацетама на мозговое кровообращение и нейрогенные механизмы его регуляции // *Фармакология и токсикология.* — 1984; 6: 40–3.
- Крайдашенко О. В. Применение тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца. // *Вестник биол. и медицины.* — 1996; 5: 67–70.
- Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / Запорожье, 2005; 160 с.
- Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р. и др. Место тиоцетама среди ноотропных средств // *Новости медицины и фармации.* — 2004; 15 (155): 10 (М).
- Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Романцева Н.Э. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тио-триазолина при лечении больных туберкулезом легких // *Журн. фундаментальной медицины и биол.* — 2013; 2: 73–9.
- Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Здесенко И.В. Новые возможности в терапии больных с мозговым инсультом // *Международ. неврол. журн.* — 2013; 2 (56): 6–13.
- Клигуненко Е.Н., Площенко Ю.А., Кондратенко А.В. Применение Тиоцетама в комплексе интенсивной терапии больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу // *Медицина неотложных состояний.* — 2006; 4 (6): 1–3.
- Кузнецова С.М., Юрченко Ф.В. Влияние Тиоцетама на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт // *Медицина неотложных состояний.* — 2007; 5 (12): 122–6.
- Дзяк Л.А., Голик В.А. Эффективность тиоцетама в лечении дисциркуляторных энцефалопатий вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий // *Новости медицины и фармации.* — 2004; 10–11 (150–151): 3–4.
- Хомазюк Т.А., Березуцкий В.И., Крыжановский С.И. и др. Печеночная энцефалопатия: возможна ли медицинская реабилитация. Место и эффективность Тиоцетама // *Наркология.* — 2013; 10: 73–6.
- Кравчун Н.А., Казаков А.В., Чернявская И.В. Использование Тиоцетама у больных с сочетанной эндокринной патологией // *Международ. неврол. журн.* — 2008; 4 (20): 1–4.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF THIOCEAM

Professor **M. Ivashev**¹, MD; **V. Gorbunov**², Candidate of Medical Sciences

¹Stavropol state medical university

²Representation of the Arterium Corporation

Data on application of a complex preparation are presented to tiotsetam in article at disorders of the blood circulatory system in a cardiac muscle and tissue of a brain.

Key words: Thiocetam, coronary heart disease, cerebrovascular disorders.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ –

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

В статье рассмотрены основные вопросы клиники, диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Приведены результаты наблюдательной программы «Тиоцетам при очаговых неврологических, умеренных когнитивных, астенических и эмоциональных расстройствах, сопровождающих хроническое органическое заболевание центральной нервной системы – дисциркуляторную энцефалопатию». Показано, что Тиоцетам оказывает благоприятное влияние в отношении умеренных когнитивных расстройств, астенических расстройств, легких и умеренных эмоциональных нарушений в исследуемой популяции.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, астения, когнитивное расстройство, эмоциональные нарушения, пирацетам, тиаотриазолин, Тиоцетам.

I.A. SCHUKIN, PhD in medicine, A.V. LEBEDEVA, MD, Prof., M.S. FIDLER
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov
CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES: PATHOGENETIC MANAGEMENT

The article considers the key issues of the clinical pattern, diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. The results of the observation program "Thiocetam for focal neurological, mild cognitive, asthenic and emotional disorders accompanying chronic organic disease of the central nervous system - discirculatory encephalopathy." The article demonstrates that Thiocetam has a beneficial effect against mild cognitive impairment, asthenic disorders, light and moderate emotional disorders in the studied population.

Keywords: chronic cerebral ischemia, asthenia, cognitive impairment, emotional disorders, piracetam, thiotriazoline, Thiocetam.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре всех cerebrovasкулярных заболеваний ведущее место занимают хронические формы нарушений мозгового кровообращения. Так, по данным отдела статистики Департамента здравоохранения, в Москве ежегодно регистрируется в среднем от 35 до 40 тыс. новых инсультов, в то время как пациентов с хроническими cerebrovasкулярными заболеваниями зарегистрировано порядка 800 тыс. [1].

До настоящего времени остаются открытыми вопросы диагностики и терминологии хронических cerebrovasкулярных заболеваний. Кроме того, существенно различаются, но не противоречат друг другу отечественные и зарубежные подходы к диагностике и лечению данной группы заболеваний. Несмотря на присутствие в МКБ-10 термина «хроническая ишемия головного мозга», найти зарубежные публикации, посвященные данному состоянию, практически не представляется возможным, как правило, все ограничивается рассмотрением проблемы когнитивных расстройств. Синдромологическое многообразие клинической картины хронических cerebrovasкулярных заболеваний никак не может быть ограничено лишь когнитивными расстройствами того или иного генеза. Поэтому представляется наиболее целесообразным использование диагноза «дисциркуляторная энцефалопатия» как понятия, объединяющего все клинические и

морфологические проявления хронических cerebrovasкулярных заболеваний. Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» предложен Г.А. Максудовым и В.М. Коганом в 1958 г., авторы указывают, что морфологически – это множественное мелкоочаговое поражение вещества головного мозга сосудистого генеза. Клинически дисциркуляторная энцефалопатия – это состояние, проявляющееся прогрессирующим многоочаговым расстройством функций головного мозга, обусловленным недостаточностью церебрального кровообращения. Среди состояний, наиболее близких по клинической картине, в МКБ-10 упоминаются «церебральный атеросклероз», «прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия», «гипертензивная энцефалопатия», «другие уточненные поражения сосудов мозга», в т. ч. «ишемия мозга (хроническая)», «cerebrovasкулярная болезнь неуточненная».

Патофизиология хронических cerebrovasкулярных заболеваний, как правило, базируется на двух взаимосвязанных процессах – ухудшении кровоснабжения мозга и прогрессировании нейродегенерации. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга обычно возникают, если приток крови к мозгу снижается ниже порога 45–30 мл/100 г/мин. При постоянном поступлении крови в мозг в пределах 35–20 мл/100 г/мин развивается дисциркуляторная энцефалопатия. Критическим признается регионарный кровоток в мозге в пределах 19 мл/100 г/мин (функциональный порог кровоснабже-

ния мозга), при котором уже оказываются нарушенными функции соответствующих участков мозга. Последующее снижение кровотока приводит к необратимым инфарктным изменениям [2]. В последующем включаются универсальные механизмы гибели нейронов, такие как эксайтотоксичность, апоптоз и оксидантный стресс. Процессы нейродегенерации наиболее изучены на модели болезни Альцгеймера и включают в себя ферментативное расщепление регуляторного белка предшественника амилоида с формированием типичных амилоидных бляшек и внутриклеточное накопление тау-клубков, образующихся при гиперфосфорилировании тау-белков, стабилизирующих структуру микротрубочек [3].

Клинически в развитии дисциркуляторной энцефалопатии выделяют три стадии: на I стадии доминируют субъективные расстройства в виде головных болей и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти и внимания, головокружения чаще несистемного характера, неустойчивости при ходьбе, нарушения сна. На II стадии симптомы сходны с таковыми при I стадии, в то же время нарастает частота нарушений памяти, снижения трудоспособности, усугубляется головокружение, неустойчивость при ходьбе, астенический синдром, появляется невыраженная очаговая неврологическая симптоматика. На III стадии на первый план выступают когнитивные расстройства, зачастую достигая уровня деменции, и очаговая неврологическая симптоматика. С точки зрения синдромологического подхода представляется целесообразным при постановке диагноза хронической цереброваскулярной болезни или хронической ишемии головного мозга выделять тот синдром, который является ведущим у каждого конкретного пациента, что в первую очередь позволит оптимизировать подход к терапии. Основными клиническими синдромами дисциркуляторной энцефалопатии являются: когнитивные нарушения, астенический синдром, те или иные разновидности головокружения, что требует проведения особого дифференциального диагноза, нарушения сна, эмоциональные нарушения (тревога и депрессия), очаговый неврологический дефицит.

Основными клиническими синдромами дисциркуляторной энцефалопатии являются когнитивные нарушения, астенический синдром, головокружение, расстройства сна, эмоциональные нарушения (тревога и депрессия), очаговый неврологический дефицит

Лечение хронических цереброваскулярных заболеваний в первую очередь должно включать коррекцию основных сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, назначение препаратов, направленных на улучшение реологических свойств крови и т. д., с другой стороны, залогом успеха является эффективная коррекция ведущих клинических синдромов – когнитивных расстройств, астении, головокружения,

нарушений сна, эмоциональных нарушений. Только такой подход способен обеспечить достойное качество жизни пациента и повысить приверженность лечению. Кроме этого, не стоит забывать о немедикаментозных подходах, таких как изменение образа жизни, достаточная физическая активность, тренировка когнитивной сферы и т. д.

В настоящее время количество препаратов, обладающих той или иной нейротропной активностью, колоссально, что, естественно, ставит специалиста перед проблемой выбора. При этом разобраться в этом массиве бывает достаточно сложно. У препаратов с высокой доказательной базой, например антагонистов NMDA-рецепторов или антихолинэстеразных препаратов, спектр показаний существенно лимитирован. Еще больше средств, активно используемых в клинической практике, эффективность, а зачастую и безопасность которых недостаточно изучены. Кроме того, назначение комбинаций ноотропных препаратов нередко вызывает ряд вопросов: широко практикуется одновременное использование 3, 4 и более препаратов с похожими показаниями, наряду с базовой терапией, что приводит к очевидной полипрагмазии. Оценить эффективность лечения в этом случае не представляется возможным. Оптимальным в лечении дисциркуляторной энцефалопатии представляется применение лекарственного препарата, способного воздействовать сразу на несколько клинических синдромов. Такого эффекта возможно достичь, используя комбинированные препараты с доказанной эффективностью. Одним из них является препарат Тиоцетам, который выпускается в двух формах: Тиоцетам, ампулы 5 мл №10 (25 мг Тиотриазолина + 100 мг Пирацетама в 1 мл); Тиоцетам, таблетки №60 (50 мг Тиотриазолина + 200 мг Пирацетама)

Пирацетам – производное тормозного нейротрансмиттера – гамма-аминомасляной кислоты (GABA). Пирацетам – первый ноотропный препарат, появившийся на рынке в 1971 г. Несмотря на структурное сходство с GABA, пирацетам не обладает эффектами, характерными для данного нейротрансмиттера. В ряде исследований было выявлено, что молекулы пирацетама способны образовывать подвижные связи с головками фосфолипидов мембран [4, 5], приводя к функциональной перестройке мембраны клетки, а также изменению ее проницаемости. В одном из экспериментальных исследований было показано, что пирацетам уменьшает проницаемость мембран нейронов в условиях церебральной ишемии [6], в другом исследовании выявлена способность пирацетама уменьшать дезорганизацию фосфолипидов мембран, обусловленную влиянием бета-амилоида [7]. В исследовании влияния пирацетама у пациентов с болезнью Альцгеймера также было показано, что пирацетам уменьшает проницаемость мембран [8]. Кроме того, пирацетам улучшал способность животных к запоминанию, при этом такой эффект наблюдался только у старых крыс [6]. В исследовании Мюллера и коллег было показано, что пирацетам улучшает пластичность мембран тромбоцитов, что оказывает существенное антиагрегантное действие [9]. Помимо влияния на мембраны клеток, пирацетам также оказывает влияние на нейротрансмиссию, в частности на холинерги-

ческую, серотонинергическую, дофаминергическую и глутаматергическую передачу. При этом данные эффекты реализуются за счет способности пирацетама увеличивать количество постсинаптических рецепторов либо за счет модифицирования их работы [10–13]. Как раз влияние пирацетама на работу холинергических и глутаматергических систем и приводит к улучшению когнитивных функций. В эксперименте показано, что пирацетам изменяет уровни ацетилхолина в нейронах гиппокампа и увеличивает количество м-холинорецепторов в лобной коре старых крыс на 40%, при этом у молодых животных такого влияния не выявлено [14]. Также экспериментальное лечение пирацетамом в течение 14 дней старых лабораторных животных приводило к увеличению количества NMDA-рецепторов на 20% [15]. Кроме вышеописанных, в целом ряде работ выявлено благоприятное влияние пирацетама на нейропротекцию, нейропластичность и выраженное антиэпилептическое действие [16–18]. Особого внимания заслуживают сосудистые эффекты пирацетама, в частности снижение агрегации как эритроцитов, так и тромбоцитов, вазодилатирующее действие и стимуляция синтеза простациклина [19, 20]. Также выявлено, что даже однократный прием пирацетама в дозе от 3,2 до 9,6 г приводит к выраженному снижению уровня фибриногена плазмы и фактора Виллебранда на 40% [21]. Кроме того, показано, что пирацетам увеличивает мозговой кровоток у пациентов с церебральной ишемией [21, 22]. Положительное влияние пирацетама на когнитивные функции доказано в целом ряде метаанализов, включивших около 30 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [23].

Базируясь на современных представлениях о патогенезе ишемических нарушений (дискоординация в цикле Кребса, активация анаэробного гликолиза, инициирование реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетение активности антиоксидантных ферментов), был создан оригинальный препарат Тиотриазолин (морфолиний 3-метил-1,2,3-триазолин-5 тиацетат). Препарат быстро занял достойное место среди метаболических средств с выраженным антиоксидантным действием. Как представитель группы метаболических препаратов, благодаря наличию в химической структуре серы, триазолового кольца и метильной группы, Тиотриазолин имеет широкий спектр фармакологической активности, что является особенно важным для клинической фармакологии. Тиотриазолин проявляет антиоксидантную, противоишемическую, мембраностабилизирующую, антиаритмическую, иммуномоделирующую, противовоспалительную, гепатопротекторную, кардиопротекторную, нейропротекторную активность.

Тиотриазолин вошел в состав комплексного препарата Тиоцетам, который улучшает общее состояние больных с цереброваскулярной болезнью, перенесенным инсультом, положительно влияет на мнестические функции, двигательную активность, церебральную гемодинамику, снижает уровень депрессии, беспокойства, нормализует показатели нуклеинового обмена.

В ходе изучения механизма действия тиотриазолина в период с 1983 по 2005 г. было установлено, что в основе

эффективности препарата лежит его способность снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, увеличивать внутриклеточный запас АТФ (за счет сохранения окислительной продукции энергии на трикарбонном участке и влияния на активацию дикарбонного участка), стабилизировать метаболизм клетки [24].

Лечение хронических цереброваскулярных заболеваний включает прежде всего коррекцию основных сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, и использование препаратов, улучшающих реологические свойства крови

В условиях экспериментального моделирования *in vitro* подтвержден ряд важных свойств тиотриазолина: низкая токсичность, высокая цитопротективная активность независимо от типа клеток (кардиомиоциты, гепатоциты, нейроны и др.), модулирующее действие при условиях нормы и развития патологии, что является отображением универсальности механизма действия препарата [25].

В условиях ишемического повреждения тканей тиотриазолин нормализует утилизацию запасов глюкозы и гликогена в клетке, нормализует активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышает соотношение НАД/НАДН и активность цитохром-С-оксидазы, увеличивает уровень пирувата, малата, изоцитрата и сукцината. Одновременно он уменьшает гиперпродукцию лактата, снижает явления некомпенсированного ацидоза и его прооксидантного действия. Интенсификация тиотриазолином окислительного углеводного метаболизма приводит к повышению содержимого АТФ на фоне увеличенного запаса АДФ и, что принципиально важно, к снижению уровня АМФ [26].

Тиотриазолин при развитии ишемии, во-первых, содействует утилизации восстановленных пиридиннуклеотидов (НАДН) в малатаспартатном шунте митохондрий, во-вторых, активирует окисление НАДН в лактатдегидрогеназной реакции в цитозоле. Положительно влияя на утилизацию восстановленных форм пиридиннуклеотидов, тиотриазолин значительно тормозит пути образования активных форм кислорода (АФК) и активирует окислительное фосфорилирование с увеличением образования АТФ. Защитное действие тиотриазолина в условиях ишемии реализуется путем активации малатаспартатного «челночного» механизма, который обеспечивает протонами электронно-транспортную цепь. При этом компенсаторное возрастание мощности малатного шунта сопровождается торможением образования из углеводов ацетил-КоА (в пируватдегидрогеназной реакции), что при ишемии влияет на синтез свободных жирных кислот. Активация малатаспартатного механизма под влиянием тиотриазолина содействует не только продукции АТФ, но и торможению патологического синтеза [24, 25].

В ишемизированных клетках и тканях тиотриазолин существенно тормозит процесс накопления свободных аминокислот, увеличивает уровень РНК, активизирует процесс протеинового синтеза, что указывает на иницирование реакций адаптации в клетках, которые обеспечивают перестройку метаболизма в ткани в условиях гипоксии без повышения потребности в кислороде и образования свободных радикалов.

Таким образом, тиотриазолин в условиях ишемии влияет на окислительную продукцию энергии за счет активации малатаспартатного шунта, обеспечивая протонами транспортную цепь, повышая утилизацию восстановленных пиридиннуклеотидов, тормозя образование АФК в биоэнергетических реакциях, снижая патологический синтез липидов и значительно стимулируя адаптивный синтез протеинов.

Антиоксидантное действие тиотриазолина, по мнению ряда авторов, заключается в том, что препарат активирует антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, содействует более экономному расходу эндогенного антиоксиданта – альфа-токоферола, тормозит образование промежуточных и конечных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов, триенкетон и малонового диальдегида [27]. В последнее время появились публикации об ингибирующем действии тиотриазолина на процессы окислительной модификации белка. Значительная антиоксидантная активность препарата, которая реализуется на инициальных этапах свободно-радикального окисления и постоянно регистрируется при условиях моделирования разных патологических процессов, выявляет наличие в механизме антиоксидантного действия тиотриазолина способности захватывать АФК. Исследованиями *in vitro* было установлено, что тиотриазолин снижает концентрацию таких АФК, как супероксидрадикал (O_2^-) и пероксинитрит (ОМОО). Подобное действие тиотриазолина проявляется благодаря наличию в структуре тиольной группы, которая наделяет молекулу высокими восстановительными свойствами и способностью принимать от АФК электроны, при этом сера в тиольной группе переходит от двух- к четырехвалентному состоянию [28].

Тиотриазолин не только захватывает АФК благодаря сильным восстановительным свойствам тиольной группы, но и тормозит главные пути их образования. Прежде всего, тиотриазолин уменьшает образование АФК в митохондриях за счет утилизации восстановленных форм пиридиннуклеотидов и сохранения окислительной продукции энергии, а также влияет на этот процесс в ксантиноксидазной реакции как за счет нормализации обмена адениловых нуклеотидов, так и за счет торможения окисления ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу под действием АФК. Тиотриазолин ограничивает выработку АФК в митохондриях за счет прямого ингибирующего действия на НАДН-оксидазные системы митохондрий и уменьшает активирующее влияние метаболического ацидоза на АФК-образующие системы. Тиотриазолин, снижая гиперпродукцию супер-оксидрадикала и пероксинитрита, предупреждает окислительную модификацию белковых структур

рецепторов, ионных каналов, ферментов, факторов транскрипции и др. [29].

Более эффективным является действие тиотриазолина относительно необратимой модификации сульфгидрильных групп ряда белковых молекул под действием АФК. Так, тиотриазолин тормозит образование в белках необратимых сульфоксидов и сульфоновых групп, которые в дальнейшем легко окисляются, оказывая тормозящее влияние на необратимую окислительную модификацию сульфгидрильных групп цистеиновых фрагментов белковых молекул [25].

Было установлено, что тиотриазолин проявляет антиапоптотическое действие [25]. Свойство тиотриазолина сохранять тиосульфидное равновесие как при прямой конкуренции с сульфгидрильными соединениями за супероксидрадикал и пероксинитрит, так и при условиях активирующего действия на систему глутатионпероксидаза – глутатионредуктаза, содействует сохранению равновесия пары тиоредоксин окисленный – тиоредоксин восстановленный при условиях избытка АФК. Тиотриазолин уменьшает накопление избыточного количества окисленного тиоредоксина, тормозит МАР-киназный каскад проапоптотической системы и тем самым снижает иницирование апоптоза.

Таким образом, в механизме антиоксидантного действия тиотриазолина можно выделить следующее: уменьшая концентрацию АФК (супероксидрадикала и пероксинитрита) как за счет прямого взаимодействия, так и за счет торможения путей их образования, тиотриазолин снижает степень окислительной модификации ряда белковых структур (антиоксидантных ферментов, рецепторов, ферментов энергетических реакций), сохраняет тиосульфидное равновесие в системе, способствует увеличению синтеза факторов (антиоксидантных ферментов, факторов транскрипции, белков транспортной системы), которые повышают резистентность клетки к влиянию экстракционных факторов [30–33].

Оптимальным в лечении дисциркуляторной энцефалопатии представляется применение лекарственного препарата, способного воздействовать сразу на несколько клинических синдромов. Такого эффекта возможно достичь, используя комбинированные препараты с доказанной эффективностью. Одним из них является препарат Тиоцетам

С учетом всего вышеизложенного, представляется актуальным исследование возможностей коррекции проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности с помощью препарата Тиоцетам.

Целью настоящей наблюдательной программы было оценить эффективность препарата Тиоцетам при очаговых неврологических, умеренных когнитивных, астенических и эмоциональных расстройствах, сопровождающих хроническое органическое заболевание центральной нервной системы – дисциркуляторную энцефалопатию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В программе приняли участие 50 пациентов (24 мужчины и 26 женщин) с достоверным диагнозом хронической ишемии головного мозга 1–2-й стадии, ведущим клиническим синдромом у которых был синдром умеренных когнитивных расстройств. Возраст исследуемой популяции составил от 51 до 80 лет ($64,26 \pm 8,27$ года). Основными критериями участия были следующие: мужчины или женщины в возрасте от 50 до 80 лет, достоверный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии, наличие умеренного когнитивного расстройства, балл по Монреальской шкале когнитивной дисфункции – от 20 до 26 баллов, наличие астенического состояния на момент включения в исследование, в соответствии с диагностическими критериями, на включении пациент должен быть стабилен по клиническому, неврологическому или гемодинамическому статусу в течение 28 дней. Основными критериями исключения были: когнитивное расстройство (деменция), влияющее на возможность участия в программе, тяжелая степень инвалидизации (неспособность к самостоятельному передвижению, проблемы в самообслуживании), тяжелая депрессия/тревога, требующая консультации психиатра, повышенная чувствительность к Тиоцетаму или его компонентам, прием любых других препаратов, обладающих способностью влиять на астению, тревогу/депрессию и когнитивную функцию, за исключением используемых для терапии основного заболевания. Период наблюдения за пациентами составил 60 ± 3 дня. Количество визитов – 3, при этом визит селекции и визит 1 проводились в один день. На визите селекции пациента проводилась оценка психического статуса по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (MoCA test) для выявления умеренного когнитивного снижения и исключения пациентов с деменцией, оценка степени выраженности депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии. На визите 1, который проводился в один день с визитом селекции, пациент заполнял субъективную шкалу утомляемости (MIF-20), визуальную аналоговую шкалу утомляемости, субъективный опросник неврологических расстройств и европейский опросник качества жизни (EQ5D). Также на визите 1 включенному в программу пациенту назначался Тиоцетам – по 2 таблетки три раза в день – за 30 мин до еды. На визите 2, который проводился через две недели после включения в программу, оценивались жизненно важные функции, а также побочное действие препарата. На визите 3 проводилась заключительная оценка пациента по тем же шкалам, что и на визите 1.

Все пациенты имели широкий набор сосудистых факторов риска: 43 пациента имели диагноз артериальной гипертензии, у 27 пациентов была достоверная дислипидемия, большинство получали статины, 7 страдали от сахарного диабета 2-го типа, нарушения ритма сердца как постоянного, так и пароксизмального характера были у 7 пациентов, курило 17 больных, инсульт в анамнезе был у 3 пациентов. Кроме того, у многих больных отмечено сочетание двух и более факторов риска. Средний показатель выраженности когнитивных расстройств по шкале MoCA

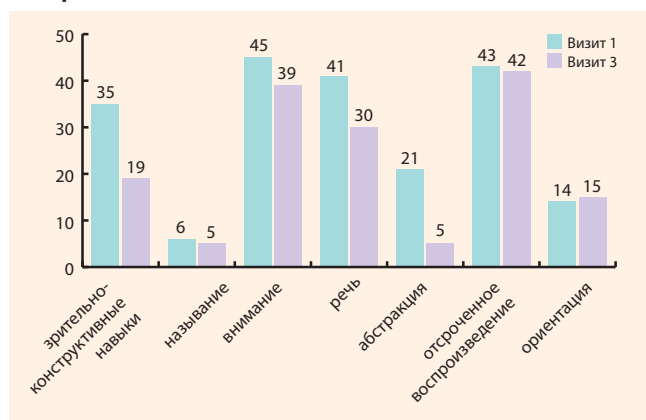
на момент начала лечения составил $22,84 \pm 1,63$ (20–26 баллов). Статистически значимых различий по выраженности когнитивных расстройств между мужчинами и женщинами не было: у мужчин средний балл составил $23,03 \pm 1,52$, у женщин – $22,98 \pm 1,76$ ($p = 0,71$). Степень выраженности эмоциональных расстройств по ГШ на визите 1 составила $15,38 \pm 5,06$ балла (6–30 баллов), при этом средний балл по подшкале депрессии был $7,74 \pm 2,65$ балла (3–14), а по подшкале тревоги – $7,74 \pm 3,31$ балла (2–16). Средний балл по модифицированной шкале астении был $75,64 \pm 9,26$ балла (48–95), что соответствовало выраженной астении. При оценке качества жизни по европейскому опроснику EQ5D на включении в исследование 68,0% пациентов испытывали проблемы с мобильностью, 54,0% имели сложности с самообслуживанием, 94,0% не могли в полной мере справляться с повседневной деятельностью, у 82,0% отмечался болевой синдром или дискомфорт, 86,0% жаловались на тревогу или депрессию, 100,0% не почувствовали улучшения своего состояния за последние 12 мес. и медиана общего уровня здоровья составила 40,0%. Однако следует отметить, что, несмотря на низкие показатели качества жизни в исследуемой популяции, практически все ответы соответствовали умеренным нарушениям показателей по опроснику EQ5D.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета SPSS 14.0. Равномерность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. С учетом неравномерности распределения большинства переменных для количественных переменных использовались непараметрические коэффициенты Вилкоксона, Кендела (для внутригруппового анализа) и Манна – Уитни (для межгруппового анализа). Для дихотомических переменных использовался анализ с

Таблица. Динамика показателей по шкале MoCA

Показатель (сфера)	Визит 1 медиана (25, 75 процентили)	Визит 3 медиана (25, 75 процентили)	p
Общий балл	23,00 (21,00, 25,00)	26,00 (24,00, 27,00)	$p < 0,001$
Зрительно-конструктивные/ исполнительные навыки	4,0 (3,00, 5,00)	5,0 (4,00, 5,00)	$p < 0,001$
Называние	3,00 (3,00, 3,00)	3,0 (3,00, 3,00)	$p = 0,257$
Внимание	4,00 (3,00, 5,00)	5,00 (4,00, 5,50)	$p = 0,001$
Речь	2,00 (1,00, 2,00)	2,00 (2,00, 3,00)	$p < 0,000$
Абстракция	2,00 (1,00, 2,00)	2,00 (2,00, 2,00)	$p < 0,000$
Отсроченное воспроизведение (память)	3,50 (2,75, 4,00)	4,0 (3,00, 4,00)	$p = 0,038$
Ориентация	6,00 (5,00, 6,00)	6,00 (5,00, 6,00)	$p = 0,414$

Рисунок 1. Изменение количества пациентов, имеющих когнитивные нарушения в какой-либо когнитивной сфере на фоне лечения тиюцетамом



применением таблиц 2×2 . Сила связи оценивалась с помощью корреляционного анализа, выполненного с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Описательная статистика выполнена с использованием среднего значения исследуемых показателей, их среднеквадратичных отклонений, медиан и 25, и 75 перцентилей. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Практически все пациенты жаловались на снижение памяти, что позволило предположить наличие УКР амнестического типа, в пользу этого свидетельствует невысокий балл (медиана 3,5 балла) по разделу «отсроченное воспроизведение» на визите 1. При анализе других когнитивных сфер следует отметить, что по показателям ориентации, гнозиса и абстрактного мышления медиана балла соответствовала норме (табл.), однако при анализе количества пациентов у которых имелись нарушения со стороны той или иной сферы, было выявлено, что 14 пациентов имели нарушения со стороны сферы ориентации, у 21 имелись нарушения абстрактного мышления, а гнозис был

нарушен у 6 пациентов (рис. 1). На фоне терапии Тиюцетамом выявлено статистически значимое улучшение большинства показателей (данные приведены в виде: медиана (25 и 75 перцентили)). Степень выраженности когнитивных расстройств по шкале МОСА на визите 1 составила – 23 балла (21,00, 25,00), на визите окончания лечения – 26 баллов (24,00, 27,00) $p < 0,001$ (рис. 2). При детальном анализе той или иной когнитивной сферы было выявлено, что наиболее существенное улучшение отмечено со стороны зрительно-конструктивных/исполнительных навыков – на момент включения пациентов в исследование медиана балла по этой части шкалы МОСА составляла 4,0 балла (3,0, 5,00), через два месяца 5,0 балла (4,0, 5,0) соответственно, $p < 0,001$. Также отмечено достоверное улучшение со стороны сфер внимания, речи, отсроченного воспроизведения/памяти, в остальных сферах статистически значимый результат не был достигнут (табл.).

На момент включения в исследование выраженность астении по шкале MFI 20 составляла 73,5 балла (70,0, 84,0), при максимально возможном количестве – 100 баллов, минимально возможном – 20 баллов. Степень астении по визуальной аналоговой шкале составила 80,0 (25% – 70,0, 75% – 80,0), что говорит в пользу объективности оценки данного состояния, кроме того, между ними выявлена прямая корреляционная связь умеренной силы ($r = 0,335$, $p = 0,017$). На фоне терапии Тиюцетамом через 2 мес. отмечается статистически значимое уменьшение проявлений астении – медиана балла по шкале MFI 20 составила 54,00 (49,0, 61,25) (рис. 3). На визите 3 появляется корреляционная связь средней силы между баллом по шкале астении и баллом по шкале HADS ($r = 0,368$ $p = 0,009$), указывающая на негативное влияние этих показателей друг на друга.

К визиту 3 отмечено достоверное уменьшение выраженности эмоциональных расстройств по госпитальной шкале тревоги и депрессии. На визите 1 медиана балла составила 16,0 балла, что соответствует клинически выраженной тревоге/депрессии, при этом обращает на себя внимание достаточно широкий диапазон разброса данного показателя от 11,0 до 19,0 балла. К визиту 3 показатель выраженности эмоциональных расстройств по шкале HADS статистически значимо уменьшается ($p < 0,0001$), медиана составляет 10,0 балла, что соответствует субкли-

Рисунок 2. Динамика общего балла по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (МОСА)

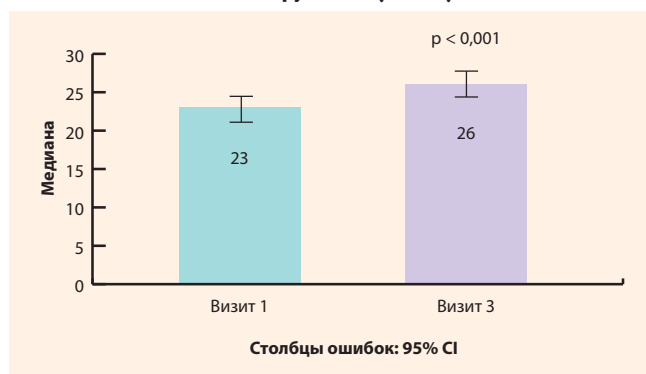


Рисунок 3. Динамика общего балла по модифицированной шкале астении (MFI)

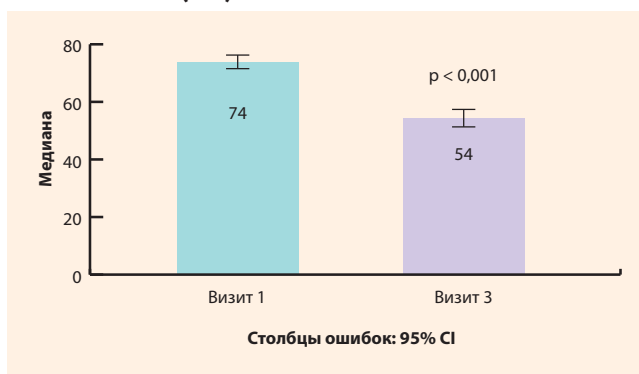
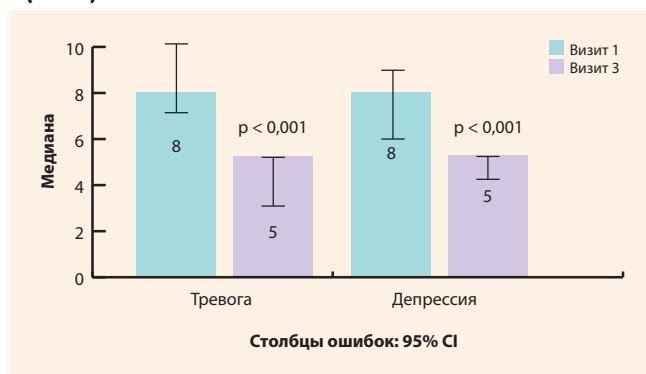
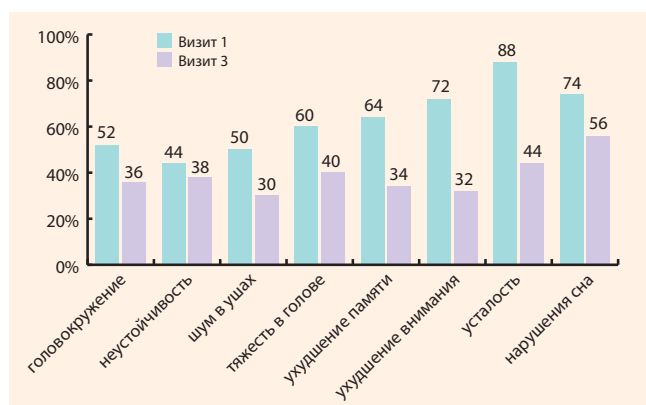


Рисунок 4. Динамика балла по шкале тревоги и депрессии (HADS)**Рисунок 5. Динамика жалоб пациентов**

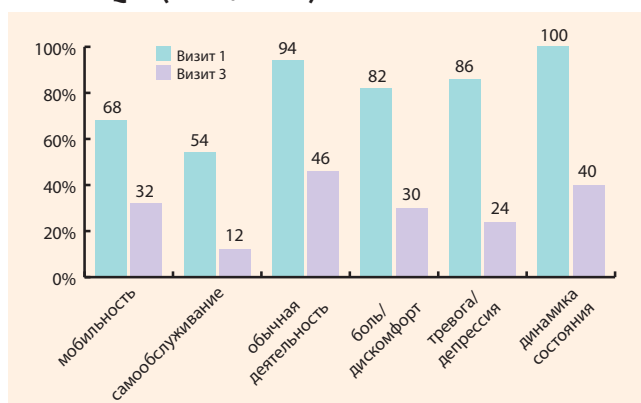
нически выраженной тревоге/депрессии, а разброс от 7,0 балла – 25% до 13,0 балла – 75%. При детальном анализе эмоциональных нарушений выявлено, что на визите 1 в исследуемой популяции выраженность и тревоги и депрессии была приблизительно одинаковая – медиана балла для обоих состояний составила 8,0. К визиту 3 отмечается статистически значимое уменьшение как тревоги, так и депрессии, медиана балла для обоих состояний также составила 5,0 (рис. 4).

Субъективный опросник неврологических расстройств представляет из себя набор визуально-аналоговых шкал с градацией от 0 до 10, где 0 соответствует отсутствию жалоб, а 10 – максимально выраженным жалобам. Оценивались следующие субъективные клинические проявления: головокружение, неустойчивость при ходьбе, шум в ушах, тяжесть в голове, память, внимание, утомляемость и сон. Данные по динамике субъективных жалоб – процент пациентов, у которых интенсивность тех или иных жалоб по визуально-аналоговым шкалам была от 6 до 10, что соответствовало клинически значимым жалобам, представлены на рисунке 5. На фоне терапии Тиоцетамом отмечается существенное уменьшение количества пациентов с выраженными жалобами. В особенности благоприятное влияние препарата проявляется в отношении шума в ушах – одного из наиболее стойких и трудно курабельных симптомов,

тяжести в голове – жалобы, которую больные с хронической ишемией головного мозга предъявляют очень часто. Также пациенты реже стали жаловаться на выраженные нарушения памяти и внимания, кроме того, значительно уменьшилась усталость. Такие показатели, как головокружение, шаткость при ходьбе и сон, тоже имели тенденцию к регрессу и стабилизации, но статистически не значимо.

На фоне терапии Тиоцетамом отмечено отчетливое улучшение качества жизни пациентов (рис. 6). Достоверно нарастает количество пациентов, у которых увеличивается мобильность, самообслуживание, обычная деятельность, уменьшается выраженность болевого синдрома, тревоги и депрессии. Также общий уровень здоровья, оцениваемый по визуальной аналоговой шкале, входящей в состав европейского опросника качества жизни, статистически значимо нарастает к визиту 3, медиана на визите 1 составляет 40%, на визите 3 – 60% ($p < 0,001$). Выявленные корреляционные связи указывают на то, что астения негативно влияет на общий уровень здоровья, оцениваемый пациентами самостоятельно на визите 1 ($r = -0,49$ $p = 0,000$), на визите 3 эта связь утрачивается, что возможно свидетельствует в пользу благоприятного влияния терапии Тиоцетамом. В то же время появляется обратная корреляционная связь средней интенсивности между баллом по шкале HADS и общим качеством жизни по визуальной аналоговой шкале EQ5D ($r = -0,5$ $p = 0,000$), что, скорее всего, указывает на существенное влияние эмоционального состояния, на качество жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга и УКР.

Таким образом, на фоне терапии Тиоцетамом отмечается достоверное улучшение большинства показателей у пациентов с хронической ишемией головного мозга 1–2-й стадии, ведущими клиническими синдромами которой являлись умеренные когнитивные расстройства, астения и эмоциональные нарушения. На это указывает статистически значимое нарастание баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, модифицированной шкале астении и госпитальной шкале тревоги и депрессии. Косвенным указанием на эффективность Тиоцетама могут служить показатели качества жизни, улучшение которых

Рисунок 6. Динамика показателей качества жизни по шкале EQ5D (% пациентов)

также отмечено на фоне проводимой терапии. Похожие результаты были выявлены в исследовании Л.А. Дзяк и А.Г. Сирко (2007), авторы выявили улучшение нейропсихологического статуса и показателей биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии [34]. Однако в указанном исследовании применялась внутривенная форма Тиоцетама. Наши данные показывают, что таблетированная форма также обладает эффективным терапевтическим потенциалом в отношении ведущих клинических синдромов, входящих в структуру хронической ишемии головного мозга. Уменьшение астенических проявлений на фоне терапии Тиоцетамом, вероятно, обусловлено входящим в состав препарата пирацетамом. В одной из последних работ Н.А. Антоновой и коллег (2014) оценивалось влияние внутривенной формы Тиоцетама на астенические и эмоциональные расстройства у пациентов, перенесших ишемический каротидный инсульт в позднем восстановительном периоде. Авторы показали, что у больных, получавших Тиоцетам, отмечалось уменьшение уровня общей астении, общего балла по шкале астении, тревожности и депрессии.

Добавление Тиоцетама в дозе 20 мл в 100 мл физиологического раствора один раз в сутки внутривенно капельно курсом 14 дней повышает эффективность лечения пациентов с инфарктом головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии в позднем восстановительном периоде [35].

Резюмируя все вышеизложенное, рекомендуем препарат Тиоцетам в комплексной терапии умеренных когнитивных, астенических и эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга, т. к. данный препарат достаточно эффективен, оказывает положительное влияние как на когнитивную, так и на эмоциональную сферы. Учитывая результаты нашей работы, а также данные предшествующих исследований, очевидно, что наибольшей эффективностью у пациентов с хронической ишемией головного мозга могла бы быть т. н. ступенчатая терапия, где назначению таблетированной формы предшествует внутривенное введение Тиоцетама. Кроме того, Тиоцетам обладает небольшим спектром побочных реакций и хорошо переносится пациентами.



ЛИТЕРАТУРА

1. Сборник среднесекторских показателей деятельности медицинских организаций ДЗМ за 2013-2014 гг.
2. Никифоров А.С., Гусев Е.И. Частная неврология. М.: «ГООТАР-Медиа», 2008, 24.
3. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*, 2009, 338.
4. Peuvot J, Schank A, Deleers M, Brasseur R. Piracetam-induced changes to membrane physical properties. A combined approach by ³¹P nuclear magnetic resonance and conformational analysis. *Biochem Pharmacol*, 1995, 50: 1129–1134.
5. Fassoulaki A, Kostopanagiotou G, Kanariis P, Varonos DD. Piracetam attenuates the changes in the surface potential of the phosphatidylcholine monolayer produced by alcohols. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1985, 36: 47–51.
6. Müller WE, Koch S, Scheuer K, Rostock A, Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol*, 1997, 53:135–140.
7. Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 110–118.
8. Eckert GP, Cairns NJ, Müller WE. Piracetam reverses hippocampal membrane alterations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 1999, 106: 757–761.
9. Müller WE, Eckert GP, Eckert A. Piracetam: Novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry*, 1999, 32 (1): 2–9.
10. Müller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G, Mendlewicz J, Eds. Treatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation. *Int Acad Biomed Drug Res*. Basel: Karger 1992, 2: 35–40.
11. Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry*, 1980, 15: 150–156.
12. Olpe H-R, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol*, 1981, 33: 249–251.
13. Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*, 1993, 47: 217–222.
14. Pilch H, Müller WE. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology*, 1988, 94: 74–78.
15. Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*, 1993, 47: 217–222.
16. Brandao F, Cadete-Leite A, Andrade JP, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol. *Alcohol*, 1996, 13: 239–249.
17. Mondadori C, Schmutz M. Synergistic effects of oxiracetam and piracetam in combination with antiepileptic drugs. *Acta Neural Scand* 1986, 74(Suppl 109): 113–116.
18. Paula-Barbosa MM, Brandao F, Pinho MC, Andrade JP, Madeira MD, Cadete-Leite A. The effects of piracetam on lipofuscin of the rat cerebellar and hippocampal neurons after long-term alcohol treatment and withdrawal: A quantitative study. *Alcohol Clin Exp Res*, 1991, 15: 834–838.
19. Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 110–118.
20. Reuse-Blom S. Microcirculation of the pial vessels in the rabbit. *Acta Cardiol*, 1979, 34: 35–36.
21. Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. *Med Klin*, 1978, 73:195–202.
22. Sato M, Heiss WD. Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats. *Arzneimittelforschung*, 1985, 35:790–792.
23. Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, Ferris SH, Kurz A, Winblad B. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: A meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002, 13:217–224.
24. Санеган Й.Д. Экспер. и клин. фармакол. 2002. 2. 35–37.
25. Тиотриазолин И.А., Мазур Н.А., Волошин И.С. и др. Львов: Наутилус, 2005. 156 с.
26. Бєленічев ІФ, Стець ВЕ, Мазур ІА. *Експер. фізіол. та біохімія*, 2002, 1: 7–11.
27. Бєленічев ІФ, Кучеренко ЛІ, Мазур ІА. *Експер. фізіол. та біохімія*, 2002, 12: 24–29.
28. Бєленічев ІФ, Губський ЮІ, Левицький ЄЛ. *Совр. пробл. Токсикол*, 2002, 3: 24–31.
29. Бєленічев ІФ, Коваленко СІ, Дунаєв ВВ. *Ліку*, 2002, 1: 25–30.
30. Визир А.Д. и соавт. Тиотриазолин – создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. ст. Запорожье, 2002. Вип. VIII. 3–11.
31. Бибик В.В., Болгов Д.М. Тиотриазолин: фармакология и фармакотерапия. *Укр. мед. Альманах*, 2000, 4: 226–229.
32. Дунаев В.В. и соавт. Фармако-биохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*: зб. наук. ст. Запорожье, 2002. Вип. VIII. 73–81.
33. Болгов Д.М. Вплив тиотриазоліну на перебігівально радикальних реакцій у структурах мозку шурів з компресійною травмою. *Ліку*, 2001, 5–6: 18–23.
34. Дзяк Л.А., Сирко А.Г. Дозозависимая эффективность Тиоцетама в лечении дисциркуляторной энцефалопатии II стадии вследствие атеросклероза сосудов головного мозга. *Международный неврологический журнал*, 5(15), 2007.
35. Антонова Н.А., Чижова К.Е., Шоломов И.И., Применение препарата Тиоцетам у пациентов, перенесших инфаркт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии. *Неврологический вестник*, 2014, XLVI, вып. 1: 86–88.

Камчатнов П.Р.¹, Евзельман М.А.², Морозова Ю.А.³

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²медицинский факультет ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», Орел, Россия; ³ГБУЗ «Городская поликлиника № 56 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия
¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²302026, Орел, ул. Комсомольская 95; ³119121, Москва, ул. Плющиха, 42, стр. 1

Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности повышения эффективности терапии

Хронические расстройства мозгового кровообращения (ХРМК) — гетерогенная по механизмам развития группа синдромов, проявляющихся когнитивными, эмоциональными нарушениями и реже двигательными и сенсорными неврологическими симптомами. Профилактика ХРМК включает контроль артериального давления и гликемии, применение антитромбоцитарных и других препаратов. Однако в случае уже сформировавшегося дефекта эффективность таких мероприятий невысока.

Подчеркнута необходимость тщательной оценки состояния пациента перед началом лечебных мероприятий. Более значимого клинического эффекта можно ожидать при комбинированном лечении, включающем вторичную профилактику цереброваскулярных заболеваний, препараты, улучшающие кровообращение и метаболизм головного мозга, и методики немедикаментозного воздействия. Рассматриваются возможности медикаментозной терапии, в том числе использования винпоторпила, у пациентов с ХРМК.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга; дисциркуляторная энцефалопатия; когнитивные нарушения; когнитивный резерв; пирacetам; винпоцетин; винпоторпил.

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов; pavkam7@gmail.com

Для ссылки: Камчатнов ПР, Евзельман МА, Морозова ЮА. Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности повышения эффективности терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):105–110.

Chronic cerebral circulatory disorders: possibilities of enhancing the efficiency of therapy

Kamchatnov P.R.¹, Evzelman M.A.², Morozova Yu.A.³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Faculty of Medicine, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia; ³City Polyclinic Fifty-Six, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²95, Komsomolskaya St., Orel 302026; ³42, Plyushchikha St., Build. 1, Moscow 119121

Chronic cerebral circulatory disorders (CCCDs) are a group of syndromes manifested by cognitive, emotional disturbances and less commonly motor and sensory neurological symptoms, which is heterogeneous in the mechanisms of development. The prevention of CCCDs involves the control of blood pressure and glycemia and the use of antiplatelet and other drugs; however, the efficiency of these measures for an already formed defect is low.

The paper emphasizes the need for careful consideration of a patient's status at the beginning of treatment measures. Combined treatment, including secondary prevention of cerebrovascular disease, drugs that improve cerebral blood circulation and metabolism, and non-drug techniques, can be expected to have a more significant clinical effect. The possibilities of drug therapy, including the use of vinpocetine, in patients with CCCD, are considered.

Keywords: chronic brain ischemia; dyscirculatory encephalopathy; cognitive impairment; cognitive reserve; piracetam; vinpocetine; vinpocetile.

Contact: Pavel Rudolfovich Kamchatnov; pavkam7@gmail.com

For reference: Kamchatnov PR, Evzelman MA, Morozova YuA. Chronic cerebral circulatory disorders: possibilities of enhancing the efficiency of therapy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):105–110.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-105-110>

Расстройства мозгового кровообращения — одна из основных причин летальности и стойкой инвалидизации. Выделяют острые нарушения мозгового кровообращения (инсульт, транзиторная ишемическая атака) и хронические расстройства мозгового кровообращения (ХРМК). Последние рассматриваются в литературе как дисциркуляторная энцефалопатия, ангиоэнцефалопатия, цереброваскулярная недостаточность и др. В настоящее время в соответствии с МКБ-10 для унификации описания этой группы состояний используется термин «хроническая ишемия головного мозга», что обеспечивает более точный сбор эпидемиологиче-

ских данных о ХРМК. Однако указанная классификация предусматривает возможность формулирования и кодирования диагноза как в соответствии с особенностями поражения сосудистого русла (I65 — закупорка и стеноз прецеребральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга; I66 — закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга; I67.2 — церебральный атеросклероз), так и на основании выделения ведущего клинического синдрома (I67.3 — прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия — болезнь Бинсвангера; F01.0 — сосудистая деменция с острым началом; F01.1 — мультиинфарктная деменция;

F01.2 — подкорковая сосудистая деменция). Вероятно, с учетом новых сведений классификация ХРМК и связанных с ними синдромов будет изложена в уточненной редакции в МКБ 11-го пересмотра.

Далеко не всегда можно провести четкую грань между острыми и хроническими ишемическими поражениями головного мозга на основании анализа только клинических данных. Так, бессимптомные («немые») инфаркты головного мозга, не проявляясь клинически синдромом его очагового поражения, с течением времени приводят к нарастанию неврологического дефицита и формированию когнитивных нарушений [1].

Наиболее эффективным способом решения проблемы цереброваскулярных заболеваний является их предупреждение путем воздействия на модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска [2, 3]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали высокую эффективность такого подхода, включающего широкое применение, при наличии показаний, антигипертензивных и антитромбоцитарных препаратов, контроль гликемии [4]. Вместе с тем, если заболевание уже дебютировало, имеются ишемическое поражение мозгового вещества и соответствующий неврологический и когнитивный дефицит, профилактические мероприятия замедлят прогрессирование патологического процесса в головном мозге, но не обеспечат восстановление уже нарушенных функций. Необходимо поиск новых путей для замедления прогрессирования ХРМК и связанных с ними неврологических нарушений. Вызывают интерес препараты, увеличивающие церебральную перфузию, оказывающие нейропротективное и нейротрофическое действие, восполняющие дефицит нейротрансмиттеров, стимулирующие процессы синаптогенеза. Их применение ни в коей мере не подменяет контроль уровня артериального давления, гликемии, назначение антиагрегантов или статинов. Эти препараты не сдерживают прогрессирования поражения сосудистого русла головного мозга и сосудов других органов, поэтому применяются в комплексной терапии.

Несмотря на имеющиеся данные об эффективности профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с ХРМК и необходимости их реализации, существует ряд препятствий на пути их внедрения в клиническую практику. Серьезной проблемой остается низкая приверженность пациентов адекватной терапии и выполнению врачебных рекомендаций. Причины неготовности значительной части больных следовать советам врача разнообразны и включают недостаточную осведомленность о цели приема препаратов, опасения (как обоснованные, так и ложные) развития побочных эффектов и формирования лекарственной зависимости, высокую стоимость терапии и пр. Показаны низкая информированность населения о факторах риска развития цереброваскулярных заболеваний, в частности инсульта, и непонимание целей лекарственного лечения [5]. Фактором, снижающим приверженность терапии, является необходимость одновременного приема нескольких препаратов (нередко и нескольких лекарственных форм — таблетки, капсулы), что может вызвать у пациента страх перед развитием передозировки и осложнений терапии. Применение комбинированной терапии способно повысить приверженность пациента лечению. Есть данные, что применение комбинированных лекарственных форм обладает высокой эффек-

тивностью, в частности при лечении пациентов с заболеваниями органов кровообращения [6].

Комбинированным препаратом для лечения ХРМК является винпоцетин. Его действие изучается на протяжении нескольких десятилетий, и если ранее считалось, что основной эффект препарата — вазодилатация, обусловленная ингибированием фосфодиэстеразы 1 (ФДЭ1), то сегодня установлено, что он оказывает многообразное влияние на метаболизм нервной ткани [7]. Увеличение объема мозгового кровотока в ответ на введение терапевтических доз винпоцетина хорошо известно и подтверждено методами ультразвуковой доплерографии и эмиссионной позитронной томографии [8]. Вместе с тем в эксперименте показано его положительное действие на конценрацию ростовых факторов в нервной ткани, способность угнетения воспалительной реакции, замедление процессов нейродегенерации, предупреждение процессов ремоделирования сосудистого русла, а также способность улучшать переносимость ишемии нейронами [9, 10]. Интересны результаты исследования, в котором наблюдали уменьшение под влиянием винпоцетина выраженности когнитивных нарушений у мышей, индуцированных применением скополамина [11].

Не все эффекты винпоцетина, проявившиеся в условиях эксперимента, оказалось возможным воспроизвести в клинической практике. Это может быть связано с различными дозами препарата, применяемыми у животных и человека, особенностями видовой чувствительности к ишемии и гипоксии и вводимому препарату и др. Клинические исследования позволили установить ряд положительных эффектов винпоцетина. Вероятно, дальнейшее изучение расширит представления о механизмах действия винпоцетина и определит более точные показания для его применения.

Другой компонент винпоцетина — пирацетам. На протяжении нескольких десятилетий он широко применяется для лечения заболеваний ЦНС. Основные эффекты пирацетама — нормализация баланса тормозных и активирующих нейромедиаторов в веществе головного мозга и восстановление энергетического метаболизма нейронов. В настоящее время установлено, что пирацетам уменьшает выраженность митохондриальной дисфункции и связанных с ней избыточного образования свободных радикалов и нарушения функции нейронов [12]. Считается, что именно нарастающая с возрастом митохондриальная дисфункция и накопление бета-амилоида лежат в основе нарушения пластичности нервной системы и развития когнитивного дефицита, в частности при болезни Альцгеймера [13].

В серии клинических исследований на большом материале показана определенная эффективность пирацетама у пациентов с когнитивными нарушениями. Следует отметить, что эти исследования имели различный дизайн (неоднородные возраст пациентов, сроки лечения и суточные дозы препарата, исходная тяжесть состояния и пр.). В целом продемонстрировано положительное влияние препарата на состояние когнитивных функций у пациентов с додементными расстройствами [14, 15]. Имеющиеся данные не дают веских оснований рассматривать пирацетам в качестве средства монотерапии при когнитивных нарушениях, но позволяют рекомендовать его применение в составе комплексной терапии у таких пациентов, а также у больных, перенесших ишемическое поражение мозгового вещества, в частности операции с использованием искусственного кровообращения [16].

Кроме того, как свидетельствуют данные метаанализа результатов серии исследований, применение пирацетама оказывает определенный эффект в виде более быстрого восстановления речевых функций, в первую очередь письменной речи, у пациентов, перенесших инсульт [17]. Ранее было установлено, что более эффективно лечение, включающее медикаментозную терапию (пирацетам) и логопедические занятия. Одновременное применение бетагистина и пирацетама у пациентов с эпизодическим системным головокружением дает лучшие результаты, чем монотерапия бетагистином [18]. Эти данные, полученные в достаточно крупном исследовании OSVaLD (включено 2272 пациента), расширяют возможности применения пирацетама, в частности при ХРМК с преимущественной ишемией задних отделов головного мозга.

Адекватные дозы компонентов винпотропила хорошо дополняют друг друга. Препарат можно применять в широком диапазоне доз, при этом крайне редко развиваются нежелательные явления. Накоплен достаточный клинический опыт использования винпотропила у пациентов с различными формами ХРМК.

Благодаря комбинированному составу винпотропил оказывает комплексное патогенетическое влияние на факторы развития сосудистых когнитивных нарушений. Его комплексное действие проявляется в уменьшении вязкости крови, улучшении кровоснабжения ишемизированных участков головного мозга, снижении резистентности сосудов головного мозга, улучшении энергетического обмена клеток мозга посредством стимуляции активности митохондрий, препарат обладает антиоксидантными, метаболическими и нейропротективными свойствами, что способствует улучшению памяти и других когнитивных функций [19]. Анализ особенностей метаболизма винпоцетина и пирацетама в составе винпотропила не выявил возможных отрицательных взаимодействий на уровне ферментов лекарственного метаболизма. Винпотропил следует принимать после еды, это обеспечивает наилучшие условия для биодоступности его компонентов. При этом комбинация винпоцетина и пирацетама в одном препарате исключает неправильное использование препаратов в монотерапии, которые пациенты нередко принимают в разное время [19].

В исследовании, посвященном оценке эффективности винпотропила, 60 пациентов 47–80 лет с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадии получали препарат по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 8 нед [20]. Наряду с винпотропилом, в соответствии с имеющимися показаниями, пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты, антигипертензивные и антиангинальные средства. Клинически пациенты характеризовались наличием сочетания легких/умеренных когнитивных нарушений, астенических расстройств и рассеянной мелкоочаговой симптоматики. Причиной ХРМК у них явились артериальная гипертензия, обусловившая развитие микроангиопатии, и атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и интракраниальных артерий. При нейропсихологическом тестировании после курса лечения отмечено достоверное увеличение объема оперативной памяти, беглости речи, объема слухоречевой памяти, скорости реакции и способности к концентрации внимания. Улучшились показатели тестов на литературные и семанти-

ческие ассоциации (на 12–18%), повторение цифр в прямом и обратном порядке (на 14%), уменьшилось количество ошибок при выполнении пробы Шульце (на 14%). Нежелательные эффекты винпотропила в виде головной боли, несистемного головокружения, тошноты, эмоционального возбуждения или сонливости были выражены незначительно и не требовали прекращения лечения или изменения режима приема препарата. Нарушения витальных функций на фоне терапии не отмечено.

В другом открытом несравнительном исследовании пациенты с начальными формами сосудистого поражения головного мозга на протяжении 14 дней получали винпотропил по 1 капсуле 3 раза в день [21]. Несмотря на столь короткий курс терапии, зарегистрирована значимая положительная тенденция к нормализации когнитивных функций, повышенного тонуса церебральных артерий, устранению рассеянной неврологической симптоматики. Целью столь краткого исследования было установление способности препарата оказывать положительный эффект, а не попытка за короткий срок устранить имеющиеся когнитивные нарушения. По сути, назначение винпотропила носило «зондовый» характер, и регистрация положительного эффекта являлась поводом для обсуждения возможности проведения последующей терапии этим препаратом.

Еще одно исследование было посвящено изучению возможности применения винпотропила в комплексном восстановительном лечении больных после ишемического инсульта [22]. Авторы наблюдали 90 больных в возрасте от 42 до 70 лет в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (от 4 нед до 6 мес от момента развития заболевания). Пациенты основной группы (n=30) получали винпотропил по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 3 нед. Были сформированы три группы сравнения, сопоставимые по демографическим показателям и выраженности неврологического дефицита. Пациенты 1-й группы получали только винпоцетин в дозе 30 мг/сут, 2-й группы — только пирацетам по 1600 мг/сут перорально и 3-й группы — винпотропил по 1 табл 3 раза в сутки. Одновременно всем больным проводили полный комплекс восстановительных мероприятий. Лечение винпотропилом сопровождалось значительным регрессом субъективных жалоб: выраженности головной боли, головокружения, снижения памяти и повышенной утомляемости, тогда как в группах сравнения положительная динамика была существенно менее выражена. На фоне лечения винпоцетином уменьшилось нарушение внимания. Так, при выполнении теста на запоминание 10 слов у получавших винпотропил отмечено достоверное улучшение немедленного и отсроченного (через 60 мин) воспроизведения по сравнению с исходным уровнем. Положительный эффект носил более выраженный характер, чем в группе сравнения. На фоне терапии значительно улучшилось эмоциональное состояние пациентов: наибольшее снижение уровня тревоги по тесту Спилбергера выявлено в группе больных, получавших винпотропил, а показателей соматизации тревоги (ипохондри) по тесту Шихана — в группах больных, получавших винпотропил и винпоцетин. Вероятно, уменьшение выраженности аффективных нарушений было обусловлено регрессом когнитивных расстройств, что, несомненно, значимо для пациента.

Вполне ожидаемым оказалось, что при исследовании показателей церебрального кровотока наиболее выраженная динамика имела у больных, получавших винпотропил: отмечались статистически значимое нарастание пульсационного индекса в средней мозговой артерии и нормализация коэффициента реактивности кровотока в средней мозговой артерии в ответ на гиперкапнию. Умеренный вазодилатирующий эффект препарата и восстановление способности к ауторегуляции мозгового кровообращения, вероятно, в первую очередь вызваны воздействием на фосфодиэстеразу 1 (ФДЭ1) и устранением спазма мускулатуры сосудистой стенки. С этим связывают эффективность винпоцетина у больных с различными формами ХРМК [23].

Учитывая высокую частоту развития микроангиопатии у пациентов с сахарным диабетом и обусловленный этим риск возникновения истинного изолированного сосудистого поражения головного мозга и нейродегенеративного процесса, интересными представляются исследования, посвященные возможности применения винпотропила при нарушениях углеводного обмена. Важность таких исследований диктуется и высокой частотой сочетания нейродегенеративного и ишемического поражения головного мозга у пациентов с когнитивными нарушениями. Так, при назначении пациентам с сахарным диабетом и когнитивными нарушениями винпотропила (по 2 капсулы 3 раза в сутки на протяжении 8 нед) наблюдался отчетливый положительный эффект в виде улучшения когнитивных функций, нормализации психометрических параметров [24]. Поскольку у пациентов имелось поражение периферической нервной системы (диабетическая полиневропатия), им выполняли электронейромиографию: после лечения констатирована положительная динамика в виде увеличения скорости проведения импульса и увеличения амплитуды М-ответа. По мнению авторов исследования, систематический курсовой прием винпотропила может использоваться не только для лечения уже сформировавшихся осложнений сахарного диабета, но и для их предупреждения при своевременном начале терапии.

У пациентов с ХРМК к окончанию курса лечения винпотропилом отмечалось достоверное улучшение показателей по стандартной краткой шкале оценки психического статуса (в среднем на 1,9 балла), которые приближались норме [25]. Достоверно лучшие результаты наблюдались и при выполнении тестов на оценку памяти, внимания, работоспособности (тесты Исаака, Заззо). На фоне терапии также улучшалось настроение, о чем свидетельствовала достоверная положительная динамика по стандартному опроснику САН (самочувствие, активность, настроение).

Важными свойствами винпотропила являются его хорошая переносимость и удобство дозирования. Однократный прием комбинированного препарата способствует повышению приверженности лечению. Винпотропил выпускается в капсулах, содержащих 5 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама, а также в таблетках, в составе которых 10 мг винпоцетина и 400 мг пирацетама. Рекомендуются курс — 3–6 мес. Возможны повторные курсы терапии винпотропилом, которые целесообразны при положительном эффекте первого курса. Винпотропил хорошо переносится, лекарственная несовместимость и лекарственное взаимодействие наблюдаются редко, благодаря чему его можно назначать в комбинации с другими препаратами. Таким образом, имею-

щиеся данные позволяют рекомендовать применение винпотропила в комплексном лечении больных с расстройствами мозгового кровообращения.

Большое значение при ведении пациентов с ХРМК имеет немедикаментозное воздействие. Хорошо известно значение дозированных физических нагрузок, коррекции диеты, отказа от курения и избыточного потребления алкоголя для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем нелекарственные методы могут использоваться и для воздействия на когнитивную сферу с целью стимуляции процессов нейропластичности и восстановления нарушенных функций или поддержания их в относительно стабильном состоянии. Стимуляция процессов нейропластичности является мощным инструментом восстановления нарушенных функций нервной ткани. Реорганизация мозговой ткани осуществляется в основном за счет формирования новых отростков нейронов, активации процесса образования новых синапсов (синаптогенез), потенцирования действия уже существующих синапсов. В многочисленных экспериментах было убедительно показано, что у животных, перенесших повреждение головного мозга (травматическое, ишемическое и пр.) и пребывающих в так называемой обогащенной среде, обеспечивающей постоянный приток информации различной модальности, имеющих достаточный уровень двигательной активности, нарушенные неврологические функции восстанавливаются быстрее и полнее, чем у животных, находящихся в условиях изоляции [26].

Результаты экспериментальных исследований были в последующем подтверждены клиническими наблюдениями. Так, пребывание пациента с острым органическим поражением головного мозга в среде, богатой сенсорными воздействиями, способно оказаться одним из компонентов стратегии, обеспечивающей более полное восстановление нарушенных функций. В последующем аналогичные данные были получены и для пациентов с очаговым поражением головного мозга. Пациенты, их близкие и ухаживающие за больными лица должны быть информированы о необходимости постоянной немедикаментозной стимуляции пациента. Чем выше у пациента уровень повседневной активности, тем больше вероятность более полного восстановления после инсульта [27].

Активация механизмов нейропластичности исключительно важна для предупреждения когнитивных нарушений и у пациентов с ХРМК. Наиболее естественными способами активации нейропластичности являются систематические интеллектуальная и физическая нагрузки и использование возможностей когнитивного резерва индивида [28]. Специальные тренировки способны поддерживать лучшее состояние когнитивных функций у пожилых пациентов, клинически это выражается в большей сохранности мозговых структур, связанных с памятью, в частности гиппокампа.

Убедительно показано, что лица, длительно сохраняющие достаточный уровень умственных нагрузок (продолжающие трудовую деятельность, регулярно использующие два языка и более, участвующие в специальных тренингах), отличаются лучшим состоянием когнитивных функций. Их поддержанию способствуют также систематические физические нагрузки. Так, в 16-недельном исследовании показано, что ежедневная ходьба оказывает положительное влияние на состояние когнитивных функций и приводит к улуч-

шению выполнения ряда нейропсихологических тестов [29]. Более выраженный эффект оказывают сочетание умственных и физических нагрузок, обеспечение положительного эмоционального фона, наличие хобби, общение с животными и другие виды немедикаментозной стимуляции. Важно, однако, отметить, что максимально эффективными немедикаментозными мероприятиями будут у пациентов без сформировавшегося когнитивного дефицита или с минимальными (мягкими, легкими) когнитивными нарушениями. Результаты исследований, посвященных изучению воз-

можности активации процессов нейропластичности у больных с деменцией, оказались менее обнадеживающими [30]. В связи с этим необходимо подчеркнуть необходимость тщательной оценки состояния пациента перед началом лечебных мероприятий. Более значимого клинического эффекта можно ожидать при комбинированном лечении, включающем вторичную профилактику цереброваскулярных заболеваний, препараты, улучшающие кровообращение и метаболизм головного мозга и методики немедикаментозного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жетишев РР, Михайлова НА, Камчатнов ПР, Иващенко РА. Асимптомные инфаркты головного мозга: факторы риска и когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;3(2):3-7. [Zhetishev RR, Mikhailova NA, Kamchatnov PR, Ivashchenko RA. Asymptomatic brain infarcts: risk factors and cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;3(2):3-7. (In Russ.)].
2. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001.].
3. Парфенов ВА, Вербицкая СВ, Старчина ЮА. Вторичная профилактика инсульта на основе антигипертензивной терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(1):96-101. [Parfenov VA, Verbitskaya SV, Starchina YuA. Antihypertensive therapy-based secondary prevention of ischemic stroke. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):96-101. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-370
4. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.].
5. Фрис ЯЕ, Камчатнов ПР, Шелякина ЛА. Информированность населения о факторах риска сосудистых заболеваний головного мозга и клинических проявлений инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;9(2):3-12. [Fris YaE, Kamchatnov PR, Shelyakina LA. Awareness about the risk factors of vascular diseases of the brain and the clinical manifestations of stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;9(2):3-12. (In Russ.)].
6. Luo F, Guo Y, Peng R, et al. Polypill-Based Therapy: A Promising Therapeutic Strategy. *Heart Lung Circ*. 2017 Mar 6. pii: S1443-9506 (17)30088-4. doi: 10.1016/j.hlc.2017.02.004.
7. Gupta S, Singh P, Sharma B, Sharma B. Neuroprotective Effects of Agomelatine and Vinpocetine Against Chronic Cerebral Hypoperfusion Induced Vascular Dementia. *Curr Neurovasc Res*. 2015;12(3):240-52.
8. Bonczek P, Gulyas B, Adam-Vizi V, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. *Brain Res Bull*. 2000 Oct;53(3):245-54.
9. Cai Y, Knight W, Guo S, et al. Vinpocetine suppresses pathological vascular remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 343(2): 479-88. doi: 10.1124/jpet.112.195446.
10. Wang H, Zhang K, Zhao L, et al. Anti-inflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor-alpha in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neurosci Lett*. 2014 Apr 30;566:247-51. doi: 10.1016/j.neulet.2014.02.045. Epub 2014 Mar 2.
11. Shang Y, Wang L, Li Y, Gu P. Vinpocetine Improves Scopolamine Induced Learning and Memory Dysfunction in C57 BL/6J Mice. *Biol Pharm Bull*. 2016 Sep 1;39(9):1412-8. doi: 10.1248/bpb.b15-00881.
12. Stockburger C, Miano D, Pallas T, et al. Enhanced Neuroplasticity by the Metabolic Enhancer Piracetam Associated with Improved Mitochondrial Dynamics and Altered Permeability Transition Pore Function. *Neural Plast*. 2016;2016:8075903.
13. Reddy PH, Manczak M, Mao P, et al. Amyloid-beta and mitochondria in aging and Alzheimer's disease: implications for synaptic damage and cognitive decline. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl 2:S499-512. doi: 10.3233/JAD-2010-100504.
14. Waegemans T, Wilsher C, Danniau S, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(4):217-24.
15. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*. 2005 Summer;11(2):169-82.
16. Fang Y, Qiu Z, Hu W, et al. Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: a meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2014 Feb;7(2):429-434. Epub 2013 Nov 26.
17. Zhang J, Wei R, Chen Z, Luo B. Piracetam for Aphasia in Post-stroke Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs*. 2016 Jul;30(7):575-87. doi: 10.1007/s40263-016-0348-1.
18. Melnikov OA, Lilenko SV, Nauta J, Ouwers MJ. Betahistine plus piracetam dual therapy versus betahistine monotherapy for peripheral vestibular vertigo: a confounder-corrected subanalysis of the OSVaLD study. *Curr Med Res Opin*. 2015 Nov;31(11):1951-62. doi: 10.1185/03007995.2015.1067193. Epub 2015 Sep 16.
19. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии. Эффективная фармакотерапия. 2017;(3):8-18. [Starchina YuA, Zakharov VV. Non-dement cognitive impairment: the role of neurometabolic therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017;(3):8-18. (In Russ.)].
20. Захаров ВВ. Винпотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии с додементными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(11):13-6. [Vinpotropil in the treatment of dyscirculatory encephalopathy with pre-dement cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010; 110(11):13-6. (In Russ.)].
21. Филимонов ВА, Ключева ВН, Кондрашова ИН. Винпотропил в лечении сосудистых заболеваний головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(2):52-6. [Filimonov VA, Klyueva VN, Kondrashova IN. Vinpotropil in the treatment of vascular diseases of the brain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;(2):52-6. (In Russ.)].
22. Кузнецов АН, Даминов ВД. Применение Винпотропила в восстановительном лечении больных, перенесших церебральный инсульт. Лечение нервных болезней. 2008;(1):36-40. [Kuznetsov AN, Daminov VD. Application Vinpotropile in rehabilitation of patients after cerebral stroke. *Lechenie nervnykh boleznei*. 2008;(1):36-40. (In Russ.)].
23. Deshmukh R, Sharma V, Mehan S, et al. Amelioration of intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive dysfunction and oxidative stress by vinpocetine — a PDE1 inhibitor. *Eur J Pharmacol*. 2009; 620(1-3): 49-56. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.027.
24. Баранцевич ЕР, Посохина ОВ. Подходы к терапии неврологических проявлений са-

- харного диабета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(4):63-6. [Barantsevich ER, Posokhina OV. Approaches to the treatment of neurological manifestations of diabetes. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(4):63-6. (In Russ.)].
25. Воробьева ОВ, Тамарова ЕС. Эффективность винпотропила в терапии ранних проявлений цереброваскулярной патологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(9):39-44. [Vorob'eva OV, Tamarova ES. Efficacy of vinpotropil in the treatment of early manifestations of cerebrovascular disease *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(9):39-44. (In Russ.)].
26. Sweatt D. Neural plasticity and behavior — sixty years of conceptual advances. *J Neurochem*. 2016 Oct;139 Suppl 2:179-199. doi: 10.1111/jnc.13580. Epub 2016 Mar 10.
27. Albert S, Kesselring J. Neurorehabilitation of stroke. *J Neurol*. 2012 May;259(5):817-32. doi: 10.1007/s00415-011-6247-y. Epub 2011 Oct 1.
28. Fotuhi M, Lubinski B, Hausterman N, et al. A personalized 12-week «brain fitness program» for improving cognitive function and increasing the volume of hippocampus in elderly with mild cognitive impairment. *J Prev Alz Dis*. 2016; 3(3):133-7. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2016.92>
29. Teixeira C, Gobbi S, Pereira J, et al. Effects of square-stepping exercise on cognitive functions of older people. *Psychogeriatrics*. 2013 Sep;13(3):148-56. doi: 10.1111/psyg.12017.
30. Dimitriou T, Tsolaki M. Evaluation of the efficacy of randomized controlled trials of sensory stimulation interventions for sleeping disturbances in patients with dementia: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2017 Mar 17; 12:543-548. doi: 10.2147/CIA.S115397. eCollection 2017.

Поступила 15.09.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ЗАО «Канонфарма продакшн». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

УДК 615.214.31.07

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.63–65

Анализ новой ноотропной композиции на основе фенотропила и аминалона

О.М. Маркова¹, Е.А. Выставкин²¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт (357500, г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11),² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 37а)

Разработана методика количественного анализа новой ноотропной композиции, содержащей фенотропил и аминалон. Для количественного определения фенотропила использовали ультрафиолетовую спектрофотометрию, для аминалона – формольное титрование. Результаты валидационной оценки количественного определения аминалона и фенотропила и модельной смеси показали, что данные методики позволяют достоверно определять исходные вещества при их совместном присутствии.

Ключевые слова: ноотропные препараты, методика количественного определения, валидация, открываемость.

Сегодня большое значение придается использованию при различных заболеваниях нервной системы ноотропных препаратов, оказывающих влияние на метаболизм нейронов и обладающих вазоактивным и антигипоксическим действием. Ноотропные препараты разных групп объединяет также способность улучшать интегративную деятельность головного мозга [2]. Ноотропы делают нервную систему более устойчивой к различным воздействиям, облегчают процессы обучения и укрепляют память, повышают кортико-субкортикальный контроль и оптимизируют информационный обмен в мозге. Улучшение микроциркуляции в мозге под воздействием этих препаратов может быть следствием как повышения метаболической активности, так и воздействия на свойства крови (увеличение подвижности эритроцитов или препятствование агрегации тромбоцитов). Ряд авторов среди наиболее значимых механизмов действия эффективных ноотропов выделяет их нейропротективные свойства и способность облегчать восстановление ткани мозга в случае повреждений различного генеза. Несмотря на различия в спектрах ноотропных препаратов, все они обладают позитивным влиянием на память, т.е. собственно ноотропным действием [2, 15]. Среди большого числа ноотропных препаратов обычно выделяют две группы: ноотропы с доминирующим мнестическим эффектом и нейропротекторы. Список первых включает в себя рацетамы – средства преимущественно метаболического действия, куда относится и фенотропил [1–4].

Фенотропил – циклическое производное γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) – отечественный препарат с широким перечнем компонентов фармакологической активности. По спектру и широте терапевтического действия он не имеет аналогов в отечественной и зарубежной фармакологии, при этом эффекты препарата зависят от дозы и состояния обследуемого [5–7]. Известно, что фенотропил может усиливать действие лекарств, стимулирующих центральную нервную систему, антидепрессантов, а также других ноотропов. Поэтому проблема создания новых комбинированных препаратов на его основе остается достаточно актуальной [12–14].

Аминалон (ГАМК) обладает принципиально иным действием на центральную нервную систему. Будучи естественным нейромедиатором, ГАМК служит основным звеном в реализации процессов центрального торможения путем взаимодействия со специфическими рецепторами в различных регионах мозга. При этом она также благоприятно влияет на энергетику нейрона, нейродинамику и мозговое кровообращение, сочетая успокаивающее и мягкое психостимулирующее действие с положительным эффектом в отношении когнитивных и неврологических функций и мозговой гемодинамики [2]. Кроме того, ГАМК играет важнейшую роль как нейромедиатор, в значительной степени «замыкающий» на себе функциональные взаимосвязи с другими трансмиссивными системами мозга. Известен, в частности, функциональный синергизм этого соединения с холинергической и опиатной системами. Опосредуемая через ГАМК-содержащие интернейроны в подкорковых ядрах активация биосинтеза ацетилхолина может существенно влиять на клинические эффекты препаратов, содержащих эту кислоту [12].

Целью настоящего исследования стала разработка методик количественного анализа новой ноотропной композиции, содержащей фенотропил и аминалон.

Материал и методы

Работа выполнена на базе Пятигорского медико-фармацевтического института. Исследовали субстанции фенотропила и аминалона (1:1).

Количественное определение фенотропила проводили по следующей методике. Около 0,1 г (точная навеска) композиции помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли около 50 мл 96 % этилового спирта, взбалтывали в течение 10 мин и доводили до метки тем же растворителем, перемешивали и фильтровали через бумажный фильтр. Первые порции фильтрата отбрасывали. Измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 256 нм [8–11]. Параллельно измеряли оптическую плотность 0,05 % спиртового раствора стандартного образца фенотропила.

Количественное определение аминалона выполняли путем формольного титрования. Около 0,5 г (точная навеска) композиции помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл воды и встряхивали 10 мин. Доводили объем раствора водой до метки, перемешивали и фильтровали, отбрасывая первые порции фильтрата. 50 мл фильтрата помещали в коническую колбу вместимостью 200 мл и нейтрализовали 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты (индикатор – р-р фенолфталеина, 0,2 мл). Затем прибавляли 10 мл раствора формальдегида, предварительно нейтрализованного 0,1 М раствором натрия гидроксида с тем же индикатором до слабо-розового окрашивания, и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 10,31 мг аминалона).

Предложенные методики были подвергнуты валидационной оценке по критериям линейности, прецизионности и правильности. Для установления их прецизионности проводили шесть параллельных определений фенотропила и аминалона в модельной смеси. Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с вычислением средних величин, их стандартного и относительного стандартного отклонений, доверительного интервала и коэффициента корреляции (по Пирсону).

Результаты исследования

Предварительными исследованиями была доказана возможность определения фенотропила в присутствии аминалона. Для этого измеряли спектры поглощения 0,05 % спиртовых растворов фенотропила и аминалона в ультрафиолетовой области. Определение проводили на спектрофотометре СФ-2000 в кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм (рис. 1).

Изучение зависимости между оптической плотностью раствора и содержанием в нем фенотропила, объемом титранта и навеской аминалона показало, что она имела линейный характер при содержании фенотропила в интервале от 0,01 до 0,1 %, и аминалона – от 0,1 до 0,5 г (табл. 1). Коэффициенты корреляции – 0,998 и 0,999, соответственно.

Правильность разработанной методики проверяли на модельных смесях аминалона и фенотро-



Рис. 1. Ультрафиолетовые спектры спиртовых растворов фенотропила (1) и аминалона (2).

Таблица 1

Результаты анализа модельной смеси фенотропила и аминалона

Компонент	Метрологические характеристики* (n=6)			
	$\bar{X}$, г	$\Delta\bar{X}$	SD	RSD, %
Фенотропил	0,250	$\pm 0,006$	0,002	0,93
Аминалон	0,251	$\pm 0,003$	0,002	0,84

* n – кол-во определений, $\bar{X}$ – усредненное количественное содержание; $\Delta\bar{X}$ – доверительный интервал, SD – стандартное отклонение, RSD – относительное стандартное отклонение.

Таблица 2

Результаты оценки правильности методик с использованием критерия R*

Опыт	Уровень	Модельная смесь, г		V_t , мл	R, %	$(100-R_i)^2$	MX
		взято	найденно				
1	1	0,25	0,2476	0,89	99,04	0,92	$R_{cp} = 99,69\%$ $SD = 0,99$ $t = 0,94$
2			0,2504	0,90	100,17	0,03	
3			0,2448	0,88	97,95	4,22	
4	2	0,5	0,5008	1,80	100,17	0,03	
5			0,5064	1,82	101,28	1,65	
6			0,4981	1,79	99,62	0,14	
7	3	0,75	0,7513	2,70	100,17	0,03	
8			0,7429	2,67	99,06	0,88	
9			0,7485	2,69	99,80	0,04	

* V_t – объем титранта, R_i – открываемость, R_{cp} – среднее значение открываемости, SD – стандартное отклонение, MX – метрологические характеристики, t – коэффициент Стьюдента (для девяти определений должен быть $\leq 2,31$).

пила. С этой целью был построен трехуровневый эксперимент по три опыта на каждом уровне (табл. 2). Модельная смесь № 1 готовилась из навесок фенотропила и аминалона (по 0,125 г) и воды очищенной (до 100 мл). Модельные смеси № 2 и № 3 отличались только объемом навесок: по 0,250 и по 0,375 г, соответственно. Для оценки полученных результатов использовали критерий открываемости (R), рассчитанный по формуле:

$$R = (\text{найденно аналита} : \text{взято аналита}) \times 100 \%$$

Обсуждение полученных данных

Установлено, что оптическая плотность раствора аминалона в области максимума поглощения фенотропила (256 нм) невелика и практически не влияет на результаты анализа. Для обеих методик показатель относительного стандартного отклонения составляет менее 1 %, что свидетельствует о низком значении случайной погрешности. Величина средней открываемости для обоих веществ находится в пределах 99–101 %, что говорит в пользу отсутствия влияния систематической погрешности на итоги эксперимента.

Таким образом, результаты валидационной оценки количественного определения аминалона и фенотропила в модельной смеси показали, что данные методики позволяют достоверно определять исходные вещества при их совместном присутствии.

Литература

1. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Ахапкина В.И. Клинико-физиологическая оценка эффективности ноотропного препарата фенотропил в психиатрической практике // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 59.
2. Арзамасцев А.П. Фармацевтическая химия: учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 640 с.
3. Ахапкина В.И. Экспериментальная и клиническая фармакология препарата фенотропил // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 70.
4. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата фенотропил // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 70.
5. Берлянд А.С., Ахапкина В.И. Результаты фармакокинетических исследований ноотропного препарата фенотропил // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 87.
6. Вахов В.П., Ахапкина В.И. Использование фенотропила у лиц, работающих в напряженных экстремальных условиях // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 603.
7. Волошин В.М., Ахапкина В.И. Эффективность малых доз фенотропила в общесоматической практике // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 112.
8. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина, 1968. 1080 с.
9. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд., вып. 1. М.: Медицина, 1987. 369 с.
10. Государственная фармакопея СССР 11-е изд., вып. 2. М.: Медицина, 1990. 400 с.
11. Иванец Н.Н., Ахапкина В.И. Применение фенотропила у больных хроническим алкоголизмом // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 169.
12. Колосова С.А., Воробьева О.В., Ахапкина В.И. Результаты клинических исследований применения фенотропила при лечении астенических расстройств психогенного генеза // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 194.
13. Краснов В.Н., Коханов В.П., Ахапкина В.И. Фенотропил как адаптогенное и ноотропное средство // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 615.
14. Малюгин В.Н., Черепанов Е.Г., Ахапкина В.И. Изучение влияния препарата фенотропил на функциональное состояние и работоспособность в процессе учебно-тренировочной деятельности // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 617.
15. Спасенков Б.А., Ахапкина В.И., Спасенков М.Г. Применение ноотропного препарата фенотропил в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии // Тез. докл. XI Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М., 2014. С. 349.

Поступила в редакцию 09.02.2016.

ANALYSIS OF A NEW NOOTROPIC COMPOSITION BASED ON PHENOTROPIL AND GAMMALONE

O.M. Markova¹, E.A. Vystavkin²

¹ Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute (11 Kalinina St. Pyatigorsk 357500 Russian Federation), ² Military Medical Academy named after S.M. Kirov (37a Akademika Lebedeva St. Saint Petersburg 194044 Russian Federation)

Objective. The study objective is the development of methods for the quantitative analysis of a new nootropic composition containing Phenotropil and Gammalone.

Methods. For quantitative determination of Phenotropil, ultraviolet spectrophotometry was used, for Gammalone titration was used.

Results. The relationship between the optical density of the solution and the content of Phenotropil in it, the volume of the titrant and the hinge of the Gammalone was linear in the Phenotropil content and in the range from 0.01 to 0.1 %, and of the Gammalone from 0.1 to 0.5 g.

Conclusions. The results of the validation evaluation of the quantitative determination of Gammalone and Phenotropil and the model mixture showed that these techniques allow reliable determination of the starting substances in their joint presence.

Keywords: nootropic drugs, quantitative determination, validation, recovery.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 2, p. 63–65.

Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии

Г.И. Ковалев, В.И. Ахапкина, Д.А. Абаимов, Ю.Ю. Фирстова

Препарат Фенотропил (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон) по своим фармакологическим эффектам принадлежит к ноотропным лекарственным средствам. Большинство современных классификаций ноотропных средств относят производные пирролидона – рацетамы (пирацетам, оксирацетам, анирацетам и др.) – к так называемым “истинным ноотропам”, для которых улучшение мнестических функций – памяти, обучаемости – является главным (часто единственным) или наиболее выраженным проявлением психофармакологической активности. Эксперименты на лабораторных животных убедительно показывают, что рацетамы оказывают влияние на функционирование основных нейромедиаторных систем мозга – холинергическую, адренергическую, дофаминергическую, ГАМКергическую и глутаматергическую, причем в том направлении, “в котором эти системы имеют отношение к памяти и адаптации организма к экстремальным воз-

действиям” [1]. Тем не менее до последнего времени оставалось непонятным, через какие молекулярные мишени и синаптические механизмы рацетамы, включая Фенотропил, осуществляют эти действия. Более того, с момента опубликования в 1985 г. работы Bering and Müller [6] считалось общепринятым, что препараты этой группы не действуют ни на рецепторы нейромедиаторов, ни на какие-то другие места связывания, отличные от них [2, 12].

Однако целый ряд нейрохимических данных позволял сомневаться в справедливости данного утверждения. В частности, было экспериментально показано, что:

1) пирацетам модулирует секрецию D-аспартата из изолированных нервных окончаний коры мозга крыс, вовлекая пресинаптические глутаматные рецепторы предположительно неNMDA-типа [4];

2) анирацетам аллостерически потенцирует неNMDA-тип глутаматных рецепторов в ооцитах морского ежа [14];

3) анирацетам увеличивает число рецепторов неNMDA-типа в мембранах коры мозга крыс [7];

4) пирацетам модулирует число рецепторов глутамата в мембранах мозга крыс [3].

В последующие годы были открыты и подробно охарактеризованы новые фармакологические типы рецепторов нейромедиаторов, поэтому целью настоящей работы

стало изучение влияния Фенотропила на различные типы рецепторов основных нейромедиаторов ЦНС.

Материал и методы исследования

Для количественного определения рецепторов в мембранных препаратах, приготовленных из компетентных морфофункциональных образований (гиппокампа, полосатого тела, коры больших полушарий) мозга крыс, применяли общепринятый метод радиорецепторного анализа с использованием специфических лигандов, меченных по тритию, в подборе которых основывались на рекомендациях IUPHAR от 2006 г. [5] (табл. 1).

Были использованы два методических подхода в действии Фенотропила на рецепторы нейромедиаторов: метод *in vitro* и метод *ex vivo*. В первом случае мембраны мозга, содержащие рецепторы, инкубировали в пробирках вместе с радиоактивно меченным лигандом определенного рецептора в присутствии различных концентраций Фенотропила. Измерение специфически связавшегося в данных условиях радиоактивного лиганда с мембранным рецептором давало ответ на вопрос: оказывает ли лекарственное вещество прямое, конкурирующее

Георгий Иванович Ковалев – докт. мед. наук, профессор, зав. лабораторией радиоизотопных методов исследований ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН.

Валентина Ивановна Ахапкина – директор департамента экспериментальной и клинической фармакологии, зам. генерального директора ЗАО “Отечественные лекарства”.

Денис Александрович Абаимов – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории радиоизотопных методов исследований ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН.

Юлия Юрьевна Фирстова – аспирант лаборатории радиоизотопных методов исследований ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН.

Таблица 1. Типы рецепторов и использованные [³H]-лиганды

Тип рецептора	Специфический лиганд, удельная активность (кюри/ммоль)
Дофаминовый, D ₁	[G- ³ H]-SCH 23390, (60)
Дофаминовый, D ₂	[G- ³ H]-спироперидол, (95)
Дофаминовый, D ₃	[G- ³ H]-7-OH-DPAT, (120)
Серотониновый, 5HT ₂	[G- ³ H]-кетансерин, (60)
Глутаматный, NMDA	[G- ³ H]-МК-801, (210)
Ацетилхолиновый, никотиновый	[G- ³ H]-(-)-никотин, (140)

Таблица 2. Влияние Фенотропила на рецепторы нейромедиаторов in vitro

Тип рецептора	Вещество сравнения, IC ₅₀ (мкмоль/л)	Фенотропил, IC ₅₀ (мкмоль/л)
Дофаминовый, D ₁	SKF38393, 1,104	>1000
Дофаминовый, D ₂	Галоперидол, 0,573	>1000
Дофаминовый, D ₃	7-OH-DPAT, 0,015	>1000
Серотониновый, 5-HT ₂	Кетансерин, 0,702	>1000
Глутаматный, NMDA	МК-801 (дизоцилпин), 0,007	>100
Ацетилхолиновый, никотиновый	(-)-Никотин 0,013	5,86

действие на изучаемый тип рецептора? Активность препарата в данном варианте опытов выражали величиной концентрации, изменяющей специфическое связывание радиоактивного лиганда с рецептором на 50%, – IC₅₀ (“inhibitory concentration 50”).

Во втором случае Фенотропил вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг, один раз в день в течение 7 сут. Группе контрольных животных вводили физиологический раствор. Через 24 ч после последней инъекции крыс декапитировали, извлекали мозг, готовили мембраны выделенных структур мозга, образцы которых инкубировали в присутствии радиолиганда. Обработанные результаты измерений были представлены величинами B_{max} и K_d , отражающими концентрацию рецепторов в мембранах и степень структурного сродства (аффинитета) лекарственного средства к рецептору соответственно. Анализ данных *ex vivo* позволяет интерпретировать полученные сведения в свете возможного непрямого, модулирующего влияния

ОХВАВ Института молекулярной генетики РАН (заведующий – академик РАН Н.Ф. Мясоедов). Результаты экспериментов обрабатывали с помощью программ Statistica 6.0 и GraphPad 4.0 Prism.

Радиорецепторный анализ in vitro

Концентрационная зависимость прямого влияния Фенотропила на глутаматные рецепторы NMDA-типа представлена на рис. 1а. Видно, что влияние селективного антагониста этого типа рецептора МК-801 описывается классической кривой (пунктирная линия) и характеризуется величиной IC₅₀ 0,007 мкмоль/л (табл. 2).

Внесение Фенотропила не обнаруживает эффекта конкуренции с лигандом за рецепторные места связывания вплоть до максимальной использованной концентрации 100 мкМ (сплошная кривая), что интерпретируется как отсутствие структурного сродства препарата к глутаматному рецептору NMDA-типа.

Фенотропила на рецепторный профиль, отражающий реакцию клеток мозга на субхроническое введение препарата.

Все меченые лиганды были получены методом твердофазного катализа в

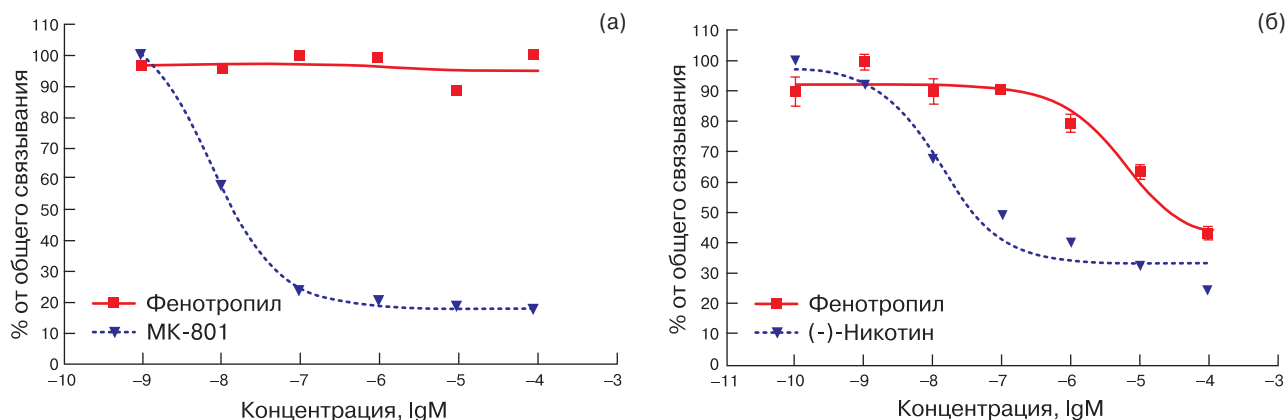
Аналогичная инертность Фенотропила продемонстрирована в отношении всех трех типов дофаминовых рецепторов и рецептора серотонина 5-HT₂-типа: в пределах использованных концентраций препарат не вмешивался в процесс связывания специфических рецепторных лигандов SKF38393 (D₁-тип), галоперидола (D₂-тип), 7-OH-DPAT (D₃-тип) и кетансерина (5-HT₂-тип) вплоть до 1 ммоль/л (см. табл. 2).

Напротив, изучение влияния Фенотропила на рецепторное связывание высокоизбирательного (IC₅₀ 13 нмоль/л) лиганда никотинового типа холинорецепторов [G -³H]-(-)-никотина позволило обнаружить фармакологически значимую конкуренцию препарата за данный тип рецептора с IC₅₀ 5,86 мкмоль/л (см. рис. 1б и табл. 2).

Таким образом, представитель структурной группы производных пирролидона Фенотропил является н-холинергическим препаратом прямого рецепторного действия.

Радиорецепторный анализ ex vivo

Субхроническое введение Фенотропила в ноотропной дозе 100 мг/кг и последующий радиорецепторный анализ результатов связывания лигандов показали широкий спектр действия препарата. Графики насыщения рецепторов изученных типов в контрольной (пунктирная кривая) и опытной (сплошная кривая) группах крыс, а также рассчитанные величины K_d и B_{max} представлены на рис. 2 и в табл. 3 соответственно.

**Рис. 1.** Влияние Фенотропила на рецепторы in vitro. а – NMDA в гиппокампе, б – НАХ в коре.

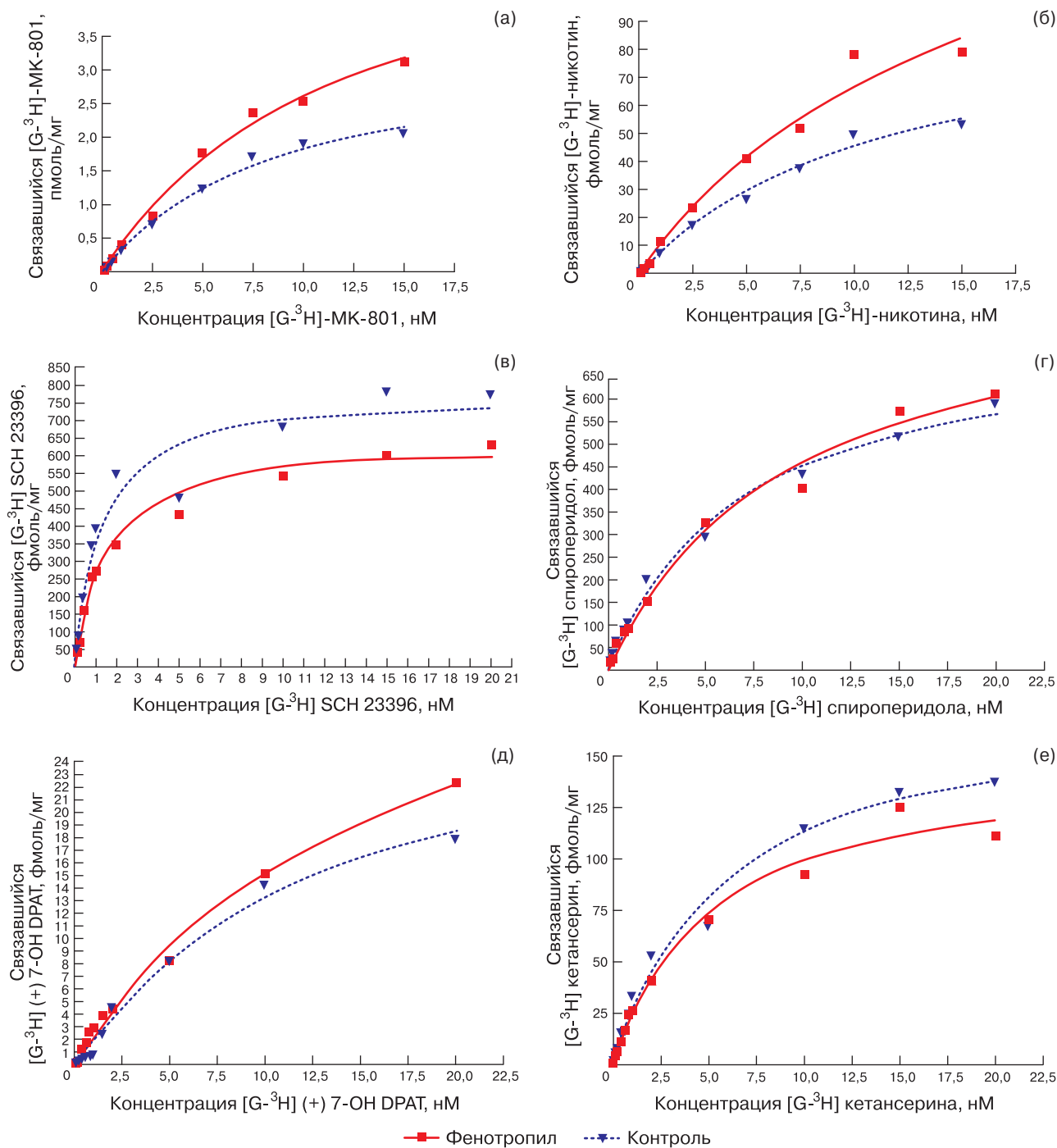


Рис. 2. Влияние Фенотропила на рецепторы *ex vivo*. а – NMDA в гиппокампе, б – nACh в коре, в – D₁ в стриатуме, г – D₂ в стриатуме, д – D₃ в стриатуме, е – 5-HT₂ во фронтальной коре.

Продemonстрировано, что в ответ на 7-кратное системное введение Фенотропила мозг опытной группы животных индуцирует статистически значимые изменения для большинства из исследованных типов рецепторов (см. рис. 2а–2в, 2д, 2е).

Важно отметить, что ни для одного из них изменения не касаются величин

K_d , отражающей степень сродства рецептора к специфическому лиганду, тогда как концентрация рецепторов (B_{max}) меняется как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения (см. табл. 3).

Так, под влиянием Фенотропила более всего увеличилась концентрация NMDA-рецепторов в гиппокампе

(+65% относительно группы плацебо, см. рис. 2а), никотиновых рецепторов в коре мозга (+56%, см. рис. 2б) и D₃-дофаминовых рецепторов в стриатуме (+29%, см. рис. 2д). Относительное уменьшение количества рецепторов произошло в стриатуме для D₁-дофаминовых рецепторов (–18% в сравнении с группой плацебо, см. рис. 2в)

Таблица 3. Влияние Фенотропила на показатели рецепторного связывания в мозге крыс *ex vivo* после 7-кратного введения ($m \pm S.E.$)

Тип рецептора	Контроль (физраствор)		Фенотропил, 100 мг/кг/сут	
	K_d , нМ	B_{max} , фмоль/мг	K_d , нМ	B_{max} , фмоль/мг
D ₁	$1,14 \pm 0,26$	$778,8 \pm 45,3$	$1,45 \pm 0,20$	$639,8 \pm 23,2^*$
D ₂	$6,87 \pm 1,00$	$761,5 \pm 44,0$	$10,67 \pm 2,66$	$931,5 \pm 102,7$
D ₃	$14,70 \pm 3,44$	$32,1 \pm 4,2$	$17,31 \pm 2,57$	$41,5 \pm 3,5^*$
HT ₂	$5,65 \pm 0,94$	$176,6 \pm 11,0$	$4,98 \pm 0,83$	$148,3 \pm 8,9^*$
NMDA	$8,3 \pm 1,5$	3350 ± 300	$11,2 \pm 2,0$	$5540 \pm 530^*$
hA ₁	$13,1 \pm 3,2$	$103,3 \pm 14,5$	$13,8 \pm 4,9$	$161,1 \pm 33,5^*$

* Различия с показателями в контроле ($p < 0,05$; F-критерий).

и в коре мозга для серотониновых рецепторов типа HT₂ (–16%, см. рис. 2е). Отсутствие заметных отличий в количестве D₂-рецепторов можно объяснить тем, что использованный в качестве D₂-лиганда спироперидол также проявляет некоторое сродство к субпопуляциям D₃- и HT₂-рецепторов, в связи с чем суммарное связывание не выявило отличий.

Следовательно, субхроническое введение Фенотропила приводит к разнонаправленным изменениям в количестве нейромедиаторных рецепторов по сравнению с плацебо: количество никотиновых, NMDA и D₃-дофаминовых типов рецепторов увеличивается, а количество HT₂-серотониновых и D₁-дофаминовых – уменьшается.

Заключение

Представленные в данной работе данные о рецепторном механизме действия Фенотропила, с одной стороны, хорошо согласуются со сформировавшимися к сегодняшнему дню взглядами об основных нейрохимических мишенях ноотропных средств рацетамового ряда, с другой стороны, приносят в них абсолютно новые элементы. Так, прямое или опосредованное вовлечение дофаминовых рецепторов в механизмы когнитивной дея-

тельности и эффекты ноотропных препаратов обсуждается в работах авторов последних лет [11], равно как и роль в этих процессах серотониновых рецепторов HT₂-типа [13].

Изученный препарат Фенотропил оказался активным в первую очередь в отношении рецепторов никотинового и NMDA-типа глутаматных рецепторов. Но если в отношении первых препарат обнаружил прямое действие, то увеличение концентрации вторых можно объяснить только через механизм нейромодуляции. Ряд свидетельств в пользу участия глутаматных рецепторов NMDA- и неNMDA-типов в процессах памяти и обучения, а также в механизме действия рацетамов приведен в начале данной статьи.

Холинергические механизмы пластичности нервных клеток являются признанной мишенью для ноотропных препаратов, в основе чего лежат данные нейрофизиологии, нейрохимии, нейрофармакологии и клиники. Во-первых, никотиновые рецепторы активно участвуют в когнитивных процессах [17, 18]. Во-вторых, н-холинергические элементы вовлечены в патогенетические механизмы расстройств памяти [8, 10, 15, 16]. В-третьих, одной из основных групп препаратов антиамнестического действия являются

средства, воздействующие на никотиновые рецепторы. Средства, блокирующие активность ацетилхолинэстеразы (амиридин, такрин), и холинергические предшественники (глиатилин) активно используются в клинике против болезни Альцгеймера [9]. Дальнейшее уточнение рецепторных механизмов действия Фенотропила может быть получено при изучении аналогичного рецепторного профиля при моделировании нарушений когнитивной деятельности.

Список литературы

1. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. // Фарма-тека. 2005. Т. 13. С. 1.
2. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. Волгоград, 1990.
3. Ковалев Г.И. Изучение роли межмедиаторных взаимодействий в механизме формирования эффектов ноотропных средств: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1993.
4. Прихожан А.В., Ковалев Г.И. // БЭБиМ. 1986. № 10. С. 440.
5. Alexander S.P.H. et al. // Br. J. Pharmacol. 2006. V. 147. Suppl. 3. P. S1.
6. Bering B., Müller W.E. // Arzneimitt. Forsch. 1985. V. 35. № 9. P. 1350.
7. Copani et al. // J. Neurochem. 1992. V. 58. P. 1199.
8. Dwoskin L.P., Crooks P.A. // JPET. 2001. V. 298. P. 395.
9. Ellis J.M. // JAOA. 2005. V. 105. № 3. P. 145.
10. Francis P.T. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1999. V. 66. P. 13.
11. Glickstein S. et al. // J. Neurosci. 2002. V. 22. № 13. P. 5619.
12. Gouliarov A., Senning A. // Brain. Res. Rev. 1994. V. 19. № 2. P. 180.
13. Harvey J.A. // Learn. Mem. 2003. V. 10. P. 355.
14. Ito I. et al. // J. Neurochem. 1990. V. 424. P. 533.
15. Mesulam M. // Learn. Mem. 2004. V. 11. P. 43.
16. Parent M.B., Baxter M.G. // Learn. Mem. 2004. V. 11. P. 9.
17. Pepeu J., Giovannini M.L. // Learn. Mem. 2004. V. 11. P. 21.
18. Tinsley M.R. et al. // Learn. Mem. 2004. V. 11. P. 3.

АТМОСФЕРА

Atmosphere
Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Нервы”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).

Эффективная нейромодуляция как основа современной нейропротекции в терапии сосудистых заболеваний нервной системы

М.В. Путилина

Нейромодуляция как основа нейропротекции – современная терапевтическая стратегия, которая позволяет максимально повысить адаптацию нейрона к различным патологическим факторам, она может быть применима в качестве “агента, модифицирующего заболевание” для задержки и даже остановки прогрессирования повреждения нейрона. Актитропил – препарат нового класса нейротропных лекарственных средств, обеспечивающих соразмерную перестройку (коррекцию) функционального состояния центральной нервной системы путем неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы. Актитропил, обладая многофакторным действием, имеет доказанные клинические эффекты – ноотропный, нейропротективный, метаболический, анорексигенный, психостимулирующий, антиастенический, иммуностимулирующий, анксиолитический и антидепрессантный, противосудорожный, адаптогенный, анальгетический, улучшает периферическое кровообращение, что позволяет применять его в качестве препарата первой линии в терапии целого ряда заболеваний нервной системы.

Ключевые слова: нейропротекция, нейромодуляция, инсульт, хроническая ишемия головного мозга, астения, постковидный синдром, Актитропил.

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга являются 3-й из основных причин смерти и инвалидности населения в мире [1]. В 2019 г. в странах Европейского союза инсульт стал 2-й ведущей причиной смертности, а к 2047 г. прогнозируется увеличение количества лиц с этим заболеванием [1]. В РФ также отмечено возрастание числа случаев острого нарушения мозгового кровообращения. Так, в Москве в 2020 г. зарегистрировано 15417 случаев ишемического инсульта, средний возраст пациентов составил 69,3 года [2]. В реальной клинической практике довольно сложно провести четкую грань между острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями [3]. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования и последующей нейродегенерацией. В отечественной литературе эта патология традиционно носит название “дисциркуляторная энцефалопатия”. Пациенты с цереброваскулярными заболеваниями имеют несколько факторов риска развития этой патологии (пожилой/старческий возраст, наличие нескольких коморбидных заболеваний, необходимость приема ≥ 2 лекарственных средств, отягощен-

ный аллергический анамнез и т.д.), поэтому, вследствие большого числа патогенетических механизмов, не существует единого и стандартизированного метода лечения [3]. В клинической практике наиболее часто применяются лекарственные средства, обладающие комплексным воздействием на цереброваскулярную единицу. Применение таких препаратов может повышать степень адаптации нейронов к повреждению различными факторами (ишемия, воспаление, травма), увеличивать их жизнеспособность в неблагоприятных условиях и тем самым обеспечивать лучшее восстановление [4, 5]. Данный механизм действия получил название *нейропротекция*, которую определяют как непрерывную адаптацию нейрона к новым функциональным условиям.

Современная концепция нейропротекции тесно связана с нейромодуляцией, которая представляет собой более широкое понятие, чем прямое стимулирование рецепторов отдельных нейромедиаторов. В обычном состоянии часть рецепторов неактивна, поэтому медиатор взаимодействует с меньшим количеством рецепторов. При патологическом процессе количество неактивных рецепторов увеличивается, что снижает эффективность терапии, следовательно, необходима коррекция функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) путем неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы – нейромодуляции [5, 6]. Нейромодуляция – это процесс, с помощью которого нервная деятельность регулируется путем управления физиологическими уровнями нескольких классов нейротрансмиттеров. Высвобождение нейромодуляторов происходит диффузным образом (“объемная передача”). Это контрастирует с высвобождением нейро-

Марина Викторовна Путилина – докт. мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.

Контактная информация: profput@mail.ru

трансммитера, которое происходит в конкретном синапсе во время прямой синаптической передачи. Следовательно, модулятор начинает взаимодействовать с большим количеством рецепторов. Нейромодуляция в отличие от нейротрансмиссии не является непосредственно возбуждающей (опосредованной ионотропными рецепторами глутамата) или тормозной (опосредованной ионотропными рецепторами γ -аминомасляной кислоты (ГАМК)) [7]. Нейромодуляторы представляют собой новый класс нейротропных лекарственных средств, обеспечивающих соразмерную перестройку (коррекцию) функционального состояния ЦНС путем неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы [7].

Препарат Актитропил (международное непатентованное наименование: фонтурацетам) – наиболее яркий представитель этого класса лекарственных средств. Основой препарата является замкнутая в цикл ГАМК, которая служит важнейшим тормозным медиатором и регулятором основных синаптических систем головного мозга, усиленная фенильным радикалом. Молекула синтезирована в 1983 г. как фенильное производное пирacetамa, хорошо изучена и проверена в многолетней практике клинического применения. Актитропил полностью биоэквивалентен оригинальному препарату Фенотропил.

Механизмы действия Актитропила

Актитропил относится к классу рацетамов, но в отличие от “золотого стандарта” ноотропной терапии – препарата пирacetам, проявляет большую активность в отношении никотиновых холинорецепторов (Н-холинорецепторы) и NMDA-рецепторов (NMDA – N-метил-D-аспартат). Доказано прямое действие Актитропила на Н-холинорецепторы, в то время как увеличение концентрации NMDA-рецепторов происходит путем нейромодуляции [7]. Таким образом, Актитропил имеет прямое сродство к холинергическим рецепторам головного мозга, а также стимулирует окислительно-восстановительные процессы, увеличивает утилизацию глюкозы, повышает энергетический потенциал за счет ускорения обмена аденозинтрифосфата, повышает активность аденилатциклазы и глутаматдекарбоксилазы, усиливает синтез ядерной РНК, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга [7, 8]. Кроме того, Актитропил обладает влиянием на содержание нейротрансммитеров в синапсах головного мозга, повышая уровень дофамина, серотонина, норадреналина. Следует отметить, что нейромодуляторный эффект Актитропила четко проявляется в отношении влияния на количество дофаминовых рецепторов – именно в условиях экспериментального повреждения головного мозга было установлено, что введение фонтурацетамa сопровождается полным восстановлением плотности дофаминовых рецепторов группы D_1 [8]. В экспериментальном исследовании оценивалось влияние оригинального препарата на группы рецепторов дофамина (D_1 , D_2 и D_3), серотонина (5-НТ₂), глутамата

(NMDA), ГАМК (GABAA) и ацетилхолина (nACh) [8]. Под воздействием препарата наблюдалось полное или частичное восстановление плотности большинства рецепторных подгрупп в сторону контрольных значений, причем выявлены противоположные эффекты в отношении плотности рецепторов nACh, NMDA и D_1 в зависимости от наличия или отсутствия патологии (амнезии, вызванной скополамином), основанные на принципе реверсивности модуляторного действия. Выявленные нейрорхимические особенности служат основой нейропротективного действия Актитропила.

Согласно данным исследований, препарат значительно превосходит по клинической эффективности пирacetам в аналогичных дозах, не вызывая психомоторного возбуждения и нарушения сна, проявляя дополнительные психостимулирующий и анксиолитический эффекты [7, 9, 10]. Фонтурацетам в большей степени, чем пирacetам, снижает нарастание неврологического дефицита при повреждении ЦНС, способствует сохранению локомоторной, исследовательской и мнестической функций в условиях экспериментальной ишемии головного мозга. Доказано, что фонтурацетам существенно превосходит пирacetам по нейропротективному эффекту, а также способствует восстановлению кровотока в условиях окклюзии церебральных артерий и ишемии головного мозга [9].

Заслуживают внимания и другие фармакологические эффекты Актитропила, например, снижение уровня антител к основному белку миелина и фосфолипидам при нарушениях мозгового кровообращения – механизм, позволяющий говорить о наличии у препарата иммуномодулирующего эффекта [11, 12]. Этот феномен особенно важен в настоящее время, так как доказано, что в основе большинства неврологических заболеваний (инсульт, ХИМ, нейродегенеративные заболевания, в том числе постковидный синдром) лежит нейровоспаление [13].

Таким образом, Актитропил, обладая многофакторным действием, имеет доказанные клинические эффекты: ноотропный, нейропротективный, метаболический, анорексигенный, психостимулирующий, антиастенический, иммуностимулирующий, анксиолитический и антидепрессантный, противосудорожный, адаптогенный, анальгетический, улучшает периферическое кровообращение, что позволило ему стать препаратом первой линии в терапии целого ряда заболеваний нервной системы.

Цереброваскулярные заболевания

В открытом сравнительном исследовании по изучению эффективности фонтурацетамa в дозе 100 мг в сравнении с пирacetамом при лечении больных в остром периоде инфаркта мозга легкой и средней степени тяжести было доказано, что на фоне лечения фонтурацетамом имел место более выраженный регресс когнитивных и других неврологических нарушений, чем при терапии пирacetамом [10]. Важным аспектом этого наблюдения было обнаружение статистически достоверной оптимизации биоэлектриче-

ской активности головного мозга в виде уменьшения выраженности медленноволновой и пароксизмальной активности, увеличения выраженности нормальных электроэнцефалографических ритмов в основной группе. Улучшение очаговых неврологических, когнитивных функций (восприятие, память) также было достоверно более выраженным в группе фонтурцетама, особенно речевой функции ($p < 0,05$). Еще в одном исследовании было отмечено, что в остром периоде ишемического инсульта препарат достоверно оказывал положительное воздействие на динамику иммунологических показателей (выявлено снижение уровня антител к основному белку миелина и фосфолипидам на 33,9 и 6,7% соответственно; $p < 0,05$) [11]. Во всех исследованиях зафиксирована хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных побочных проявлений.

В клиническом исследовании по изучению эффективности терапии в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта было доказано, что применение фонтурцетама позволило улучшить у пациентов когнитивные функции, оцениваемые по MMSE (Mini-Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса) ($p < 0,001$), а также повседневную активность, оцениваемую по шкале Бартел ($p < 0,05$). Одновременно были выявлены регресс неврологических симптомов с умеренно выраженного дефицита до легкого ($p < 0,001$), уменьшение астении, утомления ($p < 0,001$), снижение выраженности соматовегетативных проявлений – головной боли, головокружения ($p < 0,001$) [14]. Еще в одном исследовании по изучению эффективности фонтурцетама в дозе 400 мг (по 200 мг 2 раза в день в течение 45 дней) в раннем восстановительном периоде острого нарушения мозгового кровообращения у 65,4% пациентов наблюдалось полное восстановление неврологических функций по шкале Бартел, шкале Линдмарк и скандинавской шкале инсульта [15]. Улучшение бытовой адаптации по шкале Мертон и Саттон при приеме фонтурцетама отмечалось в 70,1% случаев ($p < 0,0001$). Таким образом, при проведении терапии последствий инсульта Актитропил (фонтурцетам) *улучшает кровоток в ишемизированных участках* головного мозга, препятствует повреждению ткани головного мозга, повышает устойчивость мозговой ткани к гипоксии, нормализует иммунологические показатели, активизирует мозговой метаболизм, уменьшает соматовегетативные проявления, улучшает память (антиамнестический эффект), концентрацию внимания, повышает способность к обучению. Он также увеличивает реабилитационный потенциал за счет коррекции астенических состояний и психоэмоциональных нарушений, обладает психостимулирующим эффектом, улучшает физическую и умственную работоспособность, имеет анксиолитический (противотревожный) и антидепрессантный (улучшает настроение) эффекты. В комплексной терапии при постинсультном судорожном синдроме препарат обладает противосудорожной активностью.

Астения различной этиологии

Хорошо известно, что когнитивные нарушения часто сочетаются с другими неврологическими расстройствами, особенно в эмоционально-аффективной и поведенческой сферах. В частности, сочетание легкой или умеренной когнитивной недостаточности и снижения фона настроения типично для ранних проявлений ХИМ. При этом нередко на первый план в клинической картине выходят не столько сами нарушения памяти, внимания и других когнитивных функций, сколько сопутствующие им субъективные неврологические симптомы, такие как общая слабость, повышенная утомляемость, боль или тяжесть в голове, нарушение сна и т.д. Указанные жалобы патогенетически связаны с сосудистыми когнитивными нарушениями, так как в их основе также лежит дисфункция передних отделов головного мозга [16, 17]. Эффективность терапевтического воздействия Актитропила при астенических расстройствах различного генеза на сегодняшний день не вызывает сомнений, так как препарат эффективно воздействует на “ядро астении”: восстанавливает баланс нейромедиаторов, увеличивает энергетический потенциал организма, препятствует повреждению мозговой ткани, повышает устойчивость к гипоксии, напрямую связывается с Н-холинорецепторами, не истощает ресурсы организма, обладает психостимулирующим эффектом преимущественно в идеаторной сфере, а также умеренно выраженным эффектом в отношении двигательной активности, в связи с чем мягко улучшает физическую работоспособность. Актитропил проявляет свой антиастенический эффект уже после однократного применения (биодоступность при пероральном приеме составляет 100%) [7, 18].

В открытом сравнительном плацебоконтролируемом клиническом исследовании по изучению эффективности применения фонтурцетама в сравнении с пирацетамом при астеническом синдроме и синдроме хронической усталости был зафиксирован выраженный антиастенический эффект препарата [16]. Актитропил оказывает клинически значимое антиастеническое, анксиолитическое и антидепрессивное влияние, что существенно расширяет терапевтические возможности его применения. Он значительно уменьшает соматовегетативные проявления астении: головную боль, головокружение, потливость, функциональный тремор рук, оказывает выраженное психостимулирующее действие на идеаторную сферу: ускоряется течение мыслей, процесс принятия решений, появляется ощущение “прилива сил”, сокращается потребность в дневном сне, улучшается процесс засыпания ночью, препарат стимулирует легкое и комфортное пробуждение утром. При этом отсутствуют признаки непродуктивной когнитивной деятельности (“скачки мыслей”). Фонтурцетам приводит к выраженному снижению показателей астении в течение 1-го месяца терапии, дальнейшее применение на протяжении 2–3 мес позволяет снизить/добиться полного регресса

выраженности всех подтипов астении до значений, близких к нормальным [19]. Пролонгированный эффект действия препарата через 1 мес после завершения его приема делает терапию астенических состояний еще более эффективной, что особенно значимо в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, поскольку высокая терапевтическая эффективность препарата позволяет уменьшать фармакологическую нагрузку на пациента и снижать риск полипрагмазии [20]. Будучи эффективным антиастеническим препаратом, Актитропил, обладая выраженным психостимулирующим действием, не имеет побочных эффектов в виде психомоторного возбуждения и/или нарушений сна при корректном приеме, не вызывает привыкания, хорошо переносится больными, не требует возрастной коррекции дозы. Ни в одном из клинических исследований не возникало значимых побочных эффектов, требующих отмены препарата. Рекомендован прием препарата до 15:00, так как при приеме после этого времени возможно появление бессонницы.

Другие возможности применения Актитропила

Фонтурацетам в эксперименте предупреждал развитие судорог, в клинической практике снижал эпилептиформную активность головного мозга, что делает перспективным его применение у пациентов с повышенной судорожной активностью [7, 21]. Препарат имеет выраженные анксиолитические и антидепрессантные эффекты, что также существенно увеличивает возможности его применения, например у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами в составе комплексной терапии [14]. Наличие полирецепторных механизмов действия, особенно на холинергические и дофаминовые рецепторы, делает возможным изучение применения препарата Актитропил у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона и деменции различного генеза.

Заключение

Нейромодуляция как основа нейропротекции – современная терапевтическая стратегия, которая позволяет максимально повысить адаптацию нейрона к различным патологическим факторам, она может быть применима в качестве “агента, модифицирующего заболевание” для задержки и даже остановки прогрессирования повреждения нейрона [5, 22]. Фармакологическая интервенция включает модуляцию рецепторов и нейромедиаторов, антиоксидантный стресс и противовоспалительные реакции, для ее осуществления должны использоваться препараты с высокой степенью эффективности, безопасности, обладающие доказанной нейромодуляторной активностью. Актитропил – препарат нового класса нейротропных лекарственных средств, обеспечивающих соразмерную перестройку (коррекцию) функционального состояния ЦНС путем неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы, который может решить многие

проблемы в терапии заболеваний нервной системы, но эти выводы требуют дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

Список литературы

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Neurology* 2021 Oct;20(10):795-820.
2. Отчет главного внештатного специалиста невролога Департамента здравоохранения города Москвы профессора Шамалова Н.А. Москва, 20 мая 2020 г.
3. Путилина М.В., Теплова Н.В. Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга. Клинические рекомендации. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 472 с.
4. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач* 2012;4:69-73.
5. IntechOpen. Introductory chapter: Concept of neuroprotection – a new perspective. In: Neuroprotection. Chang RCC, Ho YS, editors. Published 2019 Mar 27. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/66420> Accessed 2022 Mar 22.
6. Biktimirov A, Pak O, Bryukhovetskiy I, Sharma A, Sharma HS. Neuro-modulation as a basic platform for neuroprotection and repair after spinal cord injury. *Progress in Brain Research* 2021;266:269-300.
7. Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. *Атмосфера. Нервные болезни* 2007;4:22-6.
8. Фирстова Ю.Ю., Абаимов Д.А., Капица И.Г., Воронина Т.А., Ковалев Г.И. Влияние скополамина и ноотропного препарата фенотропила на рецепторы нейромедиаторов мозга крыс в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). *Нейрохимия* 2011;28(2):130-41.
9. Тюренков И.Н., Багметов М.Н., Епишина В.В. Сравнительная характеристика нейропротекторного действия фенотропила и пирасетама в условиях ишемии головного мозга у лабораторных животных. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2007;70(2):24-9.
10. Бельская Г.Н., Деревянных Е.А., Макарова Л.Д., Крылова Л.Г., Попов Д.В. Опыт применения фенотропила при лечении больных в остром периоде инфаркта головного мозга. *Атмосфера. Нервные болезни* 2005;1:25-8.
11. Герасимова М.М., Чичановская Л.В., Слезкина Л.А. Клинико-иммунологические аспекты влияния фенотропила на последствия церебрального инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005;105(5):63-4.
12. Герасимова М.М., Чичановская Л.В., Бардукова Е.А., Доренская О.В., Соловьева А.В. Эффективность фенотропила при хронической ишемии головного мозга. *Клиническая неврология* 2008;4:34-8.
13. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач* 2012;7:24-8.
14. Багирь Л.В., Батышева Т.Т., Бойко А.Н., Костенко Е.В., Маневич Т.М., Матвиевская О.В. Опыт применения фенотропила при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Consilium Medicum* 2006;8:2-7.
15. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Ковальчук И.В., Стоянова Е.Г., Высоцкая М.Л., Мелихова Е.В., Ильинен Е.В. Влияние фенотропила на степень восстановления пациентов после перенесенного инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;110(12-2):38-40.
16. Ахапкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Атмосфера. Нервные болезни* 2004;3:28-32.
17. Путилина М.В. Особенности терапии астенических расстройств. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология* 2010;1:30-5.

18. Министерство здравоохранения РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актитропил. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9814122b-5212-4835-99fc-a15b196482c6&t= Ссылка активна на 22.03.2022.
19. Федин А.И., Соловьева Э.Ю., Миронова О.П., Федотова А.В. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(12):104-11.
20. Путилина М.В., Теплова Н.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. Лечебное дело 2019;4:7-14.
21. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата фенотропил. В сб.: XI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" (19–23 апреля 2004). Тезисы докладов. М., 2004: 70.
22. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(11):58-63.

Effective Neuromodulation as a Basis for State-of-the-Art Neuroprotection in the Treatment of Vascular Disorders of the Nervous System

M.V. Putilina

Neuroprotection based on neuromodulation is an up-to-date therapeutic strategy that maximizes neuronal adaptation to various pathological agents. It can be used as a "disease-modifying agent" that can slow or even stop the progression of neuronal injury. Actitropil is a drug agent from a novel class of neurotropic drugs that provide an appropriate restructurization (correction) of the functional state of the central nervous system due to its non-specific effects on various neurotransmitter systems. Actitropil, a multiple action drug, has various evidence-based clinical effects, including nootropic, neuroprotective, metabolic, anorectic, psychostimulant, antiasthenic, immunostimulating, anxiolytic as well as antidepressant, anticonvulsant, adaptogenic, and analgesic effects; it also improves peripheral circulation, allowing its use as a first-line treatment for various disorders of the nervous system.

Key words: neuroprotection, neuromodulation, stroke, chronic cerebral ischemia, asthenia, post-COVID syndrome, Actitropil.

Ольга ФЕДОТОВА

Фенотропил

На фоне бурно развивающейся мировой фармацевтической промышленности разработка новых оригинальных российских препаратов — относительная редкость. Еще большая редкость — доведение их до стадии массового производства и внедрение в широкую клиническую практику. Судьбу Фенотропила®, рожденного в недрах ГНЦ РФ Института медико-биологических проблем РАН (ИМБП), в этом смысле можно назвать счастливой. Хотя, по большому счету, перспектива завоевания препаратом ведущих позиций вполне предопределена.

С НЕБЕС — НА ЗЕМЛЮ

Разработка Фенотропила стала для ученых-фармакологов Института медико-биологических проблем мерой вынужденной и вместе с тем закономерной. Работа космонавтов на орбите в условиях длительного стрессорного воздействия требовала применения эффективного и безопасного лекарственного средства. Однако ни один из существующих в России и за рубежом препаратов, как группы транквилизаторов, так и группы стимуляторов или активаторов, ученых не устроил: слишком уж жесткие требования отбора предъявляются к лекарствам, включаемым в аптечку космонавтов.

Группу специалистов по созданию нового препарата возглавила ведущий российский психофармаколог Валентина Ивановна Ахапкина. Несколько лет ушло на разработку, испытание и внедрение нового лекарственного средства. Бесчисленные опыты на животных, клинические исследования более чем на 500 пациентах в ведущих клиниках России, а главное, результаты применения препарата космонавтами в условиях длительных космических полетов позволили ученым с уверенностью сказать: Фенотропил — уникальный нейрометаболический препарат, открывающий качественно новые возможности ноотропов как класса лекарственных средств. Высокая эффективность Фенотропила, позволяющая кос-

монавтам преодолевать высокие нагрузки космического полета, заставила специалистов задуматься о возможности его применения в гражданской медицине. В результате Фенотропил стал одним из немногих препаратов, пришедших из космической медицины в общеклиническую практику.

НООТРОП И ПСИХОСТИМУЛЯТОР В ОДНОЙ ТАБЛЕТКЕ

Впрочем, этот шаг «с небес на землю» также вполне закономерен. Исследования специалистов показывают, что более половины взрослого населения России подвергается воздействию постоянного стресса и эмоциональных перегрузок и в той или иной мере нуждается в корректировке психоэмоциональных реакций. А уж людям, которые в силу своей профессии вынуждены находиться в экстремальных ситуациях, эффективная лекарственная помощь просто необходима. Поэтому

му инновационное сочетание ноотропа и психостимулятора в одной таблетке, характерное для данного препарата, открывает новые возможности для его широкого применения.

Летчик-космонавт Александр Серебров принимал Фенотропил во время 197-суточного пребывания в космосе. Его вывод таков: препарат действует как эквалайзер всего организма, «причесывает» его, совершенно исключая импульсивность и раздражительность, неизбежные в условиях высокого нервного напряжения космического полета.

Клинические испытания, проведенные в Государственном научном центре социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского, Московском НИИ психиатрии, Российском центре вегетативной патологии и других, подтвердили эффективность Фенотропила и доказали его основные свойства: улучшение регионарного кровотока в ишемизированных участках мозга; редукция депрессивных и тревожных расстройств; повышение устойчивости тканей мозга к гипоксии и токсическим воздействиям; улучшение концентрации внимания и умственной деятельности; психоактивирующий эффект; повышение порога болевой чувствительности и улучшение качества

сна, а также противосудорожное действие и анорексигенный эффект (при курсовом применении). По словам В.И.Ахапкиной, «Фенотропил имеет механизм действия, близкий к естественному. Он помогает мозгу и всему организму поддерживать собственный ресурс, а не истощает его».

Этими свойствами препарата обусловлены и основные показания для его применения: хроническая цереброваскулярная недостаточность, черепно-мозговые травмы, астенические и невротические состояния, депрессии средней и легкой тяжести, психоорганические синдромы, судорожные состояния, профилактика гипоксии, повышение устойчивости к стрессу, к воздействию низких температур. Фенотропил может с успехом использоваться для лечения лекарственной зависимости, наркомании, хронического алкоголизма и ожирения алиментарно-конституционального генеза. Как видим, показания для применения препарата чрезвычайно широки. Но его назначение, как, впрочем, и любого другого ЛС, должно быть грамотным и обоснованным. А значит, практические врачи должны как можно больше знать о его свойствах и особенностях применения.

ОТ МОСКВЫ ДО САМЫХ ДО ОКРАИН

Явить свое «детище» Urbi et orbi — городу и миру — помогла ученым всероссийская телеконференция «Нейрометаболическая терапия: достижения современной фармакологии», проведенная при участии ОАО «Отечественные лекарства», НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко РАМН, Московского НИИ психиатрии Минздрава России и Российской ассоциации телемедицины. Более полутора тысяч врачей в разных часовых поясах в тринадцати городах России собрались одновременно в аудиториях, чтобы поочередно, выходя на телеметри-

ческую связь с Москвой, задать создателям препарата свои вопросы о Фенотропиле. Практических врачей Москвы, С.-Петербурга, Ростова-на-Дону, Уфы, Воронежа, Казани, Нижнего Новгорода, Саратова, Тюмени, Омска, Екатеринбурга, Новосибирска и Кемерово интересовало буквально все — от механизма действия препарата до особенностей его применения. На большинство вопросов были даны исчерпывающие ответы. Однако не исключено, что в процессе применения Фенотропила в широкой клинической практике будут открываться новые аспекты его действия.

БЕЗОПАСНЫЙ ЛИДЕР

Ученые полагают, что уже само «неземное» происхождение Фенотропила гарантирует его высокую эффективность, поскольку используемые в космической медицине препараты проходят многочисленные испытания не только в условиях земной гравитации, но и проверку космосом, когда действенность препарата оценивается при влиянии микрогравитации (невесомости), повышенного стрессорного фона и напряженных физических нагрузок. Тщательно анализируя полученные данные, ученые пока не смогли обнаружить у него никаких негативных побочных эффектов. Важными отличиями Фенотропила от всех существующих ноотропов являются его низкая суточная доза, однократный суточный прием, короткий курс, высокая антидепрессивная активность, психостимуляция (без эффекта гиперстимуляции). Высокая безопасность и эффективность Фенотропила способна обусловить его лидерство в своей группе ЛС. До настоящего времени ноотропную группу психотропного ряда лекарств по объему клинической востребованности и по количеству проведенных сравнительных исследований возглавлял Пирацетам. Теперь, после появления на фарма-

цевтическом рынке Фенотропила, сравнивать активность того или иного нового ноотропного вещества ученые будут уже не с Пирацетамом, а с Фенотропилом.

Отпуская свое космическое «детище» в большую жизнь, В.И.Ахапкина искренне надеется на то, что препарат, качество которого самым жестким образом контролировалось на всех этапах его создания и производства, останется таким же и при массовом внедрении.

ОПТИМИСТИЧНЫЙ ПРОГНОЗ

По мнению Андрея Белашова, Директора Департамента развития бизнеса холдинга «Отечественные лекарства», Фенотропил уже в первый год запуска может претендовать на 10% рынка ноотропов верхнего ценового сегмента. В 2003 г. объем рынка пероральных ноотропов в натуральном выражении составил 20,7 млн. упаковок, а денежный объем в ценах дистрибьюторов — 31,9 млн. долл. В настоящее время рост рынка пероральных ноотропов обеспечен продажами препаратов высшего ценового сегмента (Энцефабол, Глиатилин, Энерион), на долю которых приходится 2,2% рынка пероральных ноотропов в упаковках и 17,4% в деньгах. В то же время продажи «традиционных» ноотропных препаратов неуклонно падают.

На этом фоне преимущества Фенотропила, оригинального безопасного препарата с широким спектром показаний, очевидны: при достаточно высокой цене упаковки курсовая стоимость Фенотропила сопоставима с таковой более дешевых препаратов и существенно ниже курсовой стоимости зарубежных ноотропов высшего ценового сегмента. А значит, есть реальные шансы на лидирующее место Фенотропила на фармрынке.



<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>

Ноотропные препараты в комплексной терапии хронического алкоголизма

Т. Потупчик¹, кандидат медицинских наук,

Т. Лопатина¹,

В. Лопатин²

¹Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²Краевой красноярский наркологический диспансер №1,
Красноярск

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Представлены данные о применении ноотропных лекарственных препаратов, которые могут быть использованы в комплексной терапии хронического алкоголизма.

Ключевые слова: наркомания, этанол, алкоголизм, абстинентный синдром, когнитивные нарушения, ноотропы.

Для цитирования: Потупчик Т., Лопатина Т., Лопатин В. Ноотропные препараты в комплексной терапии хронического алкоголизма // Врач. – 2018; 29 (11): 21–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>

Алкоголизм — одна из актуальнейших социальных и медицинских проблем, стоящих перед современным обществом [1]. Комплекс заболеваний, развивающихся при алкогольной зависимости, затрагивает различные органы и системы организма и включает широкий спектр социальных и психопатологических проблем. Алкогольная зависимость вызывает поражение центральной (ЦНС) и периферической нервной системы, в том числе специфические неврологические, когнитивные и аффективные расстройства [11].

Степень поражения головного мозга и риск развития когнитивных нарушений у больных алкоголизмом характеризуются значительной вариабельностью. Когнитивные расстройства при алкоголизме проявляются нарушением регуляторных и зрительно-пространственных функций, снижением способности к вербальному и невербальному абстрагированию, концентрации внимания, нарушением памяти [22, 35].

Уровень заболеваемости хроническим алкоголизмом в Красноярском крае (1062,1 на 100 тыс. населения) ниже среднестатистического по РФ (1335,1 на 100 тыс.). Среди пациентов с впервые установленным диагнозом алкоголизма основную категорию составляют молодые люди 20–39 лет (48,1%) и лица в возрасте 40–59 лет (44,1%).

По данным Красноярскстата, в крае заболеваемость алкоголизмом и алкогольными психозами сни-

жается. Согласно данным исследований, за 2011–2015 гг. число пациентов с впервые установленным диагнозом алкоголизма и алкогольного психоза уменьшилось на 30,1%, а пациентов с данным диагнозом, состоящих на учете в лечебно-профилактических организациях, — на 30,8 %.

Анализ показателей заболеваемости, по данным КГБУЗ ККНД №1, демонстрирует ярковыраженную тенденцию к ее снижению, но эти данные не могут считаться объективными, потому что многие пациенты обращаются в частные клиники, где им гарантирована анонимность. В такой ситуации критерием оценки становится заболеваемость алкогольными психозами, потому что такие больные нуждаются в круглосуточном медицинском наблюдении и могут быть госпитализированы только в государственные лечебные организации. Так, в 2016 г. на фоне снижения заболеваемости, связанной с зависимостью от алкоголя, число пациентов, перенесших алкогольный психоз, увеличилось.

Известно, что у больных 35–45 лет со «стажем» систематического употребления алкоголя 10–25 лет алкогольная энцефалопатия развивается в 70% случаев, полинейропатия — в 35–40%. Неврологическая симптоматика в виде алкогольной энцефалопатии у больных пожилого возраста выявляется в 2 раза реже (37%), полинейропатии — только в 9% случаев; «светлые» промежутки до 6 мес отмечены у 27% пациентов пожилого возраста, до 1 года — у 9%.

В преобладающем большинстве случаев больные поступали на стационарное лечение в тяжелом состоянии, 30% пациентов находились в палате интенсивной терапии. Наиболее частыми диагнозами были: «синдром отмены алкоголя средней степени тяжести» (28%), «синдром отмены алкоголя тяжелой степени» (24%), «синдром отмены алкоголя с делирием» (18%), «синдром отмены алкоголя с судорожным припадком» (13%), «алкогольное психическое расстройство, преимущественно галлюцинаторное» (13%), «синдром отмены алкоголя с судорожными припадками и делирием» (2%), «шизофреноподобное бредовое расстройство в связи с органическим поражением головного мозга сочетанного генеза (предположительно инфекционного, атрофического и токсического)» (2%).

Нервная система наиболее чувствительна к действию этанола, который является действующим компонентом алкогольных напитков. Этанол быстро впитывается в желудочно-кишечном тракте, проникая в мозг человека, вступает в контакт с нервными клетками. Он обладает выраженной органотропностью: в мозге его концентрация выше, чем в крови. Даже низкие дозы алкоголя запускают активность ингибиторных ГАМК (ингибитор торможения) систем головного мозга. Доказано влияние острого и хронического потребления алкоголя на функцию нейрохимических систем мозга [16], что обуславливает нарушения эмоциональной

сферы и поведенческих реакций, вызывает развитие алкогольной зависимости, абстинентного синдрома, изменение критического отношения к алкоголю [30]. Доказаны роль оксидантного стресса в ответ на прямое и опосредованное воздействие алкоголя и его метаболитов, а также влияние нарушений микроциркуляции крови в головном мозге.

Важную роль в алкогольном поражении мозга играют нейротрансмиттерные нарушения. Этанол является агонистом рецепторов ГАМК и антагонистом NMDA-рецепторов (естественным лигандом последних служит глутамат). Употребление алкоголя приводит к супрессии NMDA-рецепторов. При употреблении алкоголя избыточная активация постсинаптических ГАМК-рецепторов вызывает развитие характерных симптомов алкогольной интоксикации; считается также, что эти процессы лежат в основе уменьшения уровня тревожности при употреблении алкоголя. При воздержании от употребления алкоголя функции ГАМК-рецепторов возвращаются к норме, однако сам процесс восстановления функции этих рецепторов обуславливает вторичные изменения ЦНС [2].

Необходимо отметить, что поражение нервной системы при длительном злоупотреблении алкоголем может появляться на различных стадиях заболевания. В исследованиях было показано, что механизм алкогольной нейродегенерации может быть обусловлен ингибирующим влиянием этанола на постоянный процесс нейрогенеза в тканях головного мозга. Дисметаболическая энцефалопатия усугубляется травматическим поражением головного мозга, которое часто встречается в состоянии алкогольного опьянения, поэтому период

восстановления нервных функций варьирует от нескольких недель до нескольких лет [11, 18].

При прогрессировании заболевания в III стадии алкоголизма возникает глубокая социальная, физическая и психическая деградация. Изменения эмоционально-волевой сферы проявляются в колебаниях настроения. Отмечается снижение интеллектуально-мнестических функций: ухудшение памяти и внимания, снижение критической оценки своей личности, поведения и возможностей, утрата способности к производительному труду. Когнитивные нарушения встречаются более чем у 50% лиц с хроническим алкоголизмом, у 10% они — выраженного характера, проявляются тяжелыми мнестическими расстройствами или деменцией. Наиболее тяжелое проявление хронического алкоголизма — алкогольная энцефалопатия [11].

При прекращении употребления алкоголя расстройства могут регрессировать, что способствует полному или частичному восстановлению функций головного мозга и периферической нервной системы. Прогноз зависит от стадии заболевания, при которой начато лечение. Неблагоприятный прогноз при тяжелых формах алкоголизма обусловлен глубокими органическими поражениями головного мозга.

Цель фармакотерапии — воздействие на звенья патогенеза и дополнительные факторы, вызывающие неврологические расстройства. Поражение ЦНС и периферической нервной системы диктует необходимость применения метаболитических препаратов, улучшающих обменные процессы в клетках мозга [15, 16].

В настоящее время ноотропные препараты широко используются в наркологической практике для купирования абстиненции (синдрома отмены), в качестве вытрезвляющих средств, ускоряющих выход из делириозного состояния и улучшающих течение постпсихотического состояния, при формировании хронической энцефалопатии и развитии психоорганического синдрома.

Наиболее полная классификация средств с ноотропной активностью разработана в 1998 г. (проф. Т. Воронина и акад. РАН С. Середенин); она базируется на 2 принципах — это особенности химического строения препаратов и преимущественный механизм их действия [20]. Взяв за основу названную классификацию, мы предлагаем классификацию ноотропов, применяемых в комплексной терапии при хроническом алкоголизме, зарегистрированных в Госреестре РФ в 2018 г. (см. таблицу).

Эталонным ноотропным препаратом является **пиррацетам**. Связыва-

Классификация ноотропных препаратов, применяемых в комплексной терапии хронического алкоголизма

Группа	Лекарственные препараты; МНН (ТН)
<i>Ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом</i>	
Пирролидоновые (рацетамы), преимущественно метаболитного действия	Пирацетам (луцетам, мемотропин, ноотропил, пирацезин, тиоцетам)
Нейропептиды и их аналоги	Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс), полипептиды коры головного мозга (кортексин)
Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот	Глицин, мемантин (акатинол), треоинин + пиридоксин (биотредин)
<i>Ноотропные препараты смешанного типа с широким спектром эффектов (нейропротекторы)</i>	
Антиоксиданты	Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, мексиприм, нейрокс), пиритинол (энцефабол), цитиколин (цераксон, нейпилепт)
Активаторы метаболизма мозга	Актовегин
Вещества, влияющие на систему ГАМК	γ-Аминомасляная кислота (аминалон), никотиноилгамма-аминомасляная кислота (пикамилон, амилоносар), аминоксифенилмасляная кислота (фенибут, ноофен, анвифен), фонтурацетам (фенотропил)
Примечание. МНН — международное непатентованное наименование; ТН — торговое наименование.	

ясь с полярными головками фосфолипидов, он образует мобильные комплексы пирacetам–фосфолипид. В результате восстанавливаются 2-слойная структура клеточной мембраны и ее стабильность. Препарат стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, увеличивает энергетический потенциал организма за счет ускорения оборота (аденозинтрифосфорная кислота – АТФ). Нормализация энергетических процессов при применении пирacetама повышает устойчивость тканей мозга при гипоксии и токсических воздействиях. Важными эффектами пирacetама являются также улучшение регионарного кровотока в ишемизированных участках, улучшение межнейрональных и межполушарных связей.

Препарат используют в комплексе средств, купирующих алкогольную абстиненцию (он снижает выраженность церебральных сосудистых расстройств, уменьшает головокружение, способствует устранению головной боли), а также в постабстинентном периоде (уменьшает апатию, сонливость, истощаемость). Пирacetам обладает умеренной способностью уменьшать патологическое влечение к алкоголю, чаще всего в случаях, когда в клиническом синдроме преобладают астенические проявления [5].

При алкогольном абстинентном синдроме препарат назначают в дозе 12 г/сут, поддерживающая доза – 2,4 г/сут. Взрослым назначают пирacetам, начиная с суточной дозы 1,2 г (по 0,4 г 3 раза в сутки), и доводят ее до 2,4 г, иногда – до $\geq 3,2$ г. Отчетливый терапевтический эффект в этих случаях отмечается, как правило, через 2–3 нед лечения. В последующем дозу снижают до 1,2–1,6 г (по 0,4 г 3–4 раза в сутки).

При предделириозном состоянии, развившемся алкогольном делирии и состоянии наркотической абстиненции пирacetам вводят внутримышечно или внутривенно. Это заметно ускоряет разрешение делириозных состояний, уменьшает количество осложнений, астенических проявлений в постделириозном периоде. При парентеральном введении суточная дозировка определяется конкретными показателями и колеблется от 3–4 г (при алкогольном абстинентном синдроме) до 10–15 г (при коматозных состояниях). При купировании алкогольного делирия пирacetам вводят парентерально в дозе до 4 г [9].

Результаты обследования больных, находящихся в абстинентном и предделириозном состоянии и получающих пирacetам, показали достаточно высокую его эффективность: «очень хорошая» – в 57%, «хорошая» – в 30%, «удовлетворительная» – в 11%, «неудовлетворительная» – только в 2% случаев, причем эти результаты не зависели от выраженности предделириозной симптоматики. Существенное улучшение всех симптомов произошло уже через 30 мин после введения пирacetама, в дальнейшем отмечался их последующий регресс. Это исследование позволило авторам сделать вывод

о целесообразности использования пирacetама при терапии острой алкогольной абстиненции благодаря быстрому наступлению положительного эффекта, отсутствию привыкания и возможности уменьшения доз бензодиазепинов [6].

Открытие нейротрофических пептидных факторов побудило к формированию новой стратегии фармакотерапии – пептидергической или нейротрофической терапии нейродегенеративных заболеваний. Исходная идеология связывает нейродегенеративные процессы с активностью различных нейротрофических факторов мозга и нейропептидов. На этой основе был разработан ряд препаратов, успешно применяемых в терапии широкого спектра неврологических расстройств: метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс); полипептиды коры головного мозга скота (кортексин, церебролизин).

Нейропептиды – эндогенные регуляторы функций ЦНС – свободно проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают многостороннее действие на ЦНС, что сопровождается высокой эффективностью и выраженной направленностью действия при очень малой их концентрации в организме. Их молекулы, представляющие собой короткие аминокислотные цепи, «нарезаются» из более крупных белковых молекул-предшественников ферментами протеолиза (процессинг) лишь «в нужном месте и в нужное время» в зависимости от потребностей организма. Эндогенное образование нейропептида в ответ на какое-либо изменение внутренней среды приводит к высвобождению ряда других пептидов, для которых первый является индуктором. Если их совместное действие однонаправленно, эффект будет суммированным и продолжительным. Выход пептида может регулироваться несколькими регуляторными пептидами предыдущего каскада. Таким образом, эффекторная последовательность совокупности пептидов образует так называемый пептидный регуляторный континуум, особенность которого заключается в том, что каждый из регуляторных пептидов способен индуцировать или ингибировать выход ряда других пептидов [45].

Нейропептидные препараты оказывают органоспецифическое мультимодальное действие на головной мозг, то есть обеспечивают метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность.

Метаболическая регуляция заключается в повышении эффективности аэробного энергетического метаболизма головного мозга, внутриклеточного синтеза белка в головном мозге. Нейропротективный эффект связан с защитой нейронов от повреждающего действия лактацидоза и образования свободных радикалов, предотвращением гибели нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижением повреждающего нейротоксического действия возбуждающих аминокислот (глутамата). Препарат церебролизин – единственный

ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста (NGF), но проявляющейся в условиях периферического введения. Функциональная нейромодуляция нейропептидов заключается в улучшении когнитивных функций, концентрации внимания, процессов запоминания [19].

Препарат **метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс)** обладает прямой нейротрофинсинтезирующей активностью. В различных структурах мозга он в 3–7 раз повышает содержание наиболее важных мозговых нейротрофинов: фактора роста нервов (NGF), фактора дифференцировки и развития мозга (BDNF), а также NF3–5. Видимо, нейротрофическая активность семакса и лежит в основе механизма его терапевтической активности при лечении нейродегенеративных поражений различных неврологических структур [29].

В ходе клинических исследований была показана безопасность (отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость) применения семакса при купировании острого абстинентного синдрома, а также эффективность при восстановлении мнестических функций, сопоставимая с эффектом пирацетама. Полученные данные позволяют определить безопасную курсовую дозировку препарата семакс (до 50 мкг/кг) в условиях хронической алкоголизации и рекомендовать включение данного ноотропа в комплексную схему терапии больных с алкогольной зависимостью [17].

Кортексин — полипептидный препарат, выделенный из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Препарат снижает интенсивность свободно-радикального окисления, проявляет антиоксидантное действие, обладает нейропротективным и антиапоптозным эффектом, воздействует на все этапы патологической цепи молекулярных событий, приводящих к гибели нейронов. Установлено, что кортексин снижает уровень апоптоза нейронов, вызванного избыточным накоплением глутамата в синаптической щели. Микроэлементы (цинк, марганец, селен, медь и др.), содержащиеся в препарате, участвуют в поддержании активности более 1000 внутриклеточных белков и ферментов, регулирующих процессы клеточной динамики и апоптоза. Представленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что кортексин *in vitro* оказывает выраженный антиапоптозный эффект на лимфоциты периферической крови здоровых людей, защищая их от пагубного воздействия активных форм кислорода и этанола [12].

Проведенные исследования эффективности кортексина в качестве антиабстинентного средства в постабстинентном периоде у больных алкоголизмом показали довольно высокую эффективность препарата у пациентов со сформированной алкогольной зависимостью средней степени в постабстинентный период.

При проведении курса кортексина отмечены следующие положительные изменения:

- снижение уровня невротизации (повышение эмоциональной устойчивости и спокойствия, общительности, инициативности и оптимизма);
- снижение тревоги с субклинического уровня до границ нормы к 7-му дню исследования с сохранением достигнутого уровня к 14-му дню (при этом уровень ситуативной тревоги остается достоверно высоким и имеет тенденцию к нарастанию);
- нивелирование депрессивного эпизода, показатель которого снижается в 2 раза к 7-му дню и полностью редуцируется к 14-му дню введения кортексина;
- улучшение самочувствия до хорошего уровня и повышение активности до высокого уровня к концу курса введения препарата, стабилизация колебаний настроения с тенденцией к его повышению до хорошего уровня;
- снижение влечения к спиртным напиткам на 28% к концу курса введения кортексина.

Снижение влечения к алкоголю в период применения кортексина позволяло в дальнейшем более эффективно проводить курс стационарного лечения и формировать у больных ремиссию [7].

Аминокислоты играют важную роль в функционировании организма как материал для синтеза белков и источник разнообразных метаболитов, в том числе нейромедиаторов. Так, тирозин — источник L-DOPA, дофамина, норадреналина и адреналина, а триптофан — предшественник серотонина [41]. Некоторые аминокислоты сами являются нейромедиаторами. Например, глутамат и аспартат — возбуждающие нейромедиаторы, а глицин и ГАМК — тормозные [39]. Дисбаланс аминокислот в биологических жидкостях возникает, когда нарушается их поступление из пищеварительной системы в кровь вследствие метаболизма аминокислот в крови, их проникновения в нервную систему через гематоэнцефалический барьер и метаболизма в нервной системе. Результат этих процессов — недостаточный или избыточный уровень нейромедиаторов и зависящие от этого неврологические нарушения [8].

Глицин является агонистом глицинового участка NMDA-рецептора глутаматергических структур, улучшает метаболические процессы в тканях мозга, оказывает седативное и антидепрессивное действие. Нормализует процессы возбуждения и торможения в ЦНС. Повышает умственную работоспособность, влияет на процессы вегетативной регуляции. Глицин предохраняет ткани от интоксикации при гипоксии или реперфузии. В условиях гипоксии под влиянием глицина наблюдалось увеличение продолжительности жизни нейронов коры головного мозга. Глицин значительно снижает количество продуктов окислительного стресса в зоне ишемии, что показано в экспериментах с фокальной ишемией. Защита нервных клеток

в условиях гипоксии возможна при участии глицина в профилактике когнитивных нарушений. В литературе имеются сведения об антиоксидантном действии глицина, которое проявляется как в снижении содержания продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, так и в повышении активности антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы и каталазы. Описано антиоксидантное действие глицина при химических (в том числе алкогольных) интоксикациях [21, 25].

В наркологии глицин применяется в качестве средства, повышающего умственную работоспособность и уменьшающего психоэмоциональное напряжение в период ремиссии при явлениях энцефалопатии, органических поражениях ЦНС и периферической нервной системы. Назначают в таблетках сублингвально по 100 мг 2–3 раза в день в течение 14–30 дней. При необходимости курсы повторяют 4–6 раз в год [9].

Известно, что наибольшее значение в патогенезе алкогольной энцефалопатии имеет дефицит тиамина, что приводит к недостаточному образованию тиаминпирофосфата (ТПФ) и снижению активности ТПФ-зависимых ферментов, катализирующих многие биохимические реакции, в том числе процессы, обеспечивающие нормальный метаболизм нервной ткани. Количественные патоморфологические исследования показали, что большинство структурных повреждений головного мозга вследствие злоупотребления алкоголем развиваются именно в результате тиаминовой недостаточности. Таким образом, фактически недостаточность тиамина является главным фактором, вызывающим повреждение головного мозга при алкоголизме. Поэтому необходимым компонентом терапии острых алкогольных расстройств и предупреждения (или лечения) острых форм алкогольной энцефалопатии является нормализация биохимических процессов в головном мозге с помощью витаминов. Больным назначают тиамин (витамин В₁), во 2-ю очередь — другие витамины, в том числе пиридоксин (витамин В₆), цианкобаламин (витамин В₁₂) и никотиновую кислоту (витамин РР) [26].

Ноотропный ряд сегодня пополнен соединением **треонина** и **пиридоксина (биотредин)**. Препарат предназначен для применения в качестве безопасного стимулятора мозговой активности, а также как эффективный и безопасный препарат для лечения алкогольной зависимости.

Л-треонин и пиридоксин (витамин В₆) — естественные вещества для живого организма. Л-треонин является структурным элементом ЦНС и представляет собой незаменимую аминокислоту, не синтезируемую организмом, которую последний может получить только извне. Треонин имеет большое значение в функционировании ряда нейротрансмиттерных систем, в частности рецепторов глутамата в ЦНС. В формировании и функционировании головного мозга человека

исключительную роль играет серин-треонинкиназа, которая обеспечивает восприятие многих воздействий на нейрон и трансформацию внешних сигналов в стимулы, обеспечивающие процессы развития нервной ткани [48]. Считается, что именно благодаря серин-треонинкиназе осуществляется воздействие на нервную ткань широкого спектра таких ростовых факторов, как инсулиноподобный, мозговой нейротрофический факторы роста и др. [49]. Вследствие своих метаболических эффектов треонин опосредованно (через синтез ряда соединений, участвующих в функционировании ЦНС, в частности в регуляции обмена нервных импульсов между нейронами) влияет на процессы консолидации памяти, усвоения информации. Он оказывает биологическое действие на организм: активизирует обмен веществ в тканях, увеличивает интеллектуальные качества, повышает общую работоспособность, снимает психоэмоциональное напряжение, способствует устранению тяги к алкогольным напиткам, способен быстро и эффективно купировать абстинентный синдром [31].

Пиридоксин участвует в разнообразных метаболических процессах, протекающих в нервной ткани. Во многих случаях его введение в организм способствует нормализации обмена веществ, стимулирует протекание в нервной ткани репаративных процессов в условиях повреждения, например, способствует восстановлению проведения импульса по поврежденным нервным волокнам [37].

Биотредин назначают людям, злоупотребляющим алкоголем, больным хроническим алкоголизмом при актуализации патологического влечения к алкоголю, сочетающегося с аффективными (раздражительность, пониженное настроение, внутренний дискомфорт), сенсорными (чувство голода) и идеаторными (мысли об алкоголе) нарушениями, при алкогольном абстинентном синдроме, а также для поддержания ремиссий.

Препарат применяют сублингвально (таблетка целая или измельченная в порошок). Для лечения хронического алкоголизма и злоупотребления алкоголем — по 1–3 таблетки 2–3 раза в сутки в течение 4–5 дней. При необходимости курс повторяют 5–10 раз в год.

Для лечения алкогольного абстинентного синдрома: в 1-е сутки — по 1–4 таблетки 3–4 раза в сутки (суточная доза — 3–16 таблеток), далее — по 1–2 таблетки 2–3 раза в сутки (суточная доза — 3–6 таблеток) в течение 21–28 дней. Курс можно сократить до 10–14 дней.

Наибольший эффект препарата биотредин достигается при сочетанном приеме с глицином: 1 таблетка (100 мг) сублингвально за 10–15 мин до приема биотредина.

В период ремиссии для выявления скрытого влечения к алкоголю биотредин принимают по 2–3 таблетки натошак. Появление в течение 10–20 мин легкого головокружения, успокаивающего эффекта, покраснения лица, потоотделения свидетельствуют о наличии скры-

того влечения. В этих случаях рекомендуется 5–10-дневный курс по 1–2 таблетки 2–3 раза в день (в сочетании с глицином по 100 мг сублингвально за 10–15 мин до приема биотредина) [9].

Биотредин рекомендован к широкому медицинскому применению у детей и подростков:

- для распознавания в коллективах подростков, часто употребляющих алкоголь или испытывающих к нему тягу;
- как препарат, оказывающий отчетливое положительное влияние на психоэмоциональное состояние подростков с высоким нейротизмом, эмоциональным стрессом, не употребляющих или редко употребляющих алкоголь. Специфичность действия препарата определяется в значительной степени исходным психоэмоциональным состоянием подростков;
- в качестве средства, резко улучшающего функцию внимания у детей — как употребляющих алкоголь часто, так и не употребляющих его [34].

Некоторые нейротропные лекарственные препараты не принадлежат к категории средств специфической противоалкогольной терапии, но при этом обнаруживают способность снижать потребление алкоголя как в эксперименте с лабораторными животными, так и в ходе клинического исследования. К числу таких препаратов относится, в частности, **мемантин**, представляющий собой неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. Подавляя эксайтотоксические эффекты глутамата, мемантин смягчает проявления отмены алкоголя. В опытах на животных продемонстрирована также значительная дозозависимая способность мемантина уменьшать алкогольное повреждение ЦНС, ослаблять связанные с алкогольной интоксикацией изменения поведения и предотвращать когнитивные расстройства, вызванные алкоголем [42]. По данным Е.М. Крупицкого и соавт. [43], мемантин оказывает дозозависимое редуцирующее влияние на индуцированное влечение к алкоголю, что позволяет авторам ставить вопрос о необходимости дальнейшего изучения роли антагонистов NMDA-рецепторов с хорошей переносимостью в лечении алкогольной зависимости. Возможно, антикрейвинговое (от англ. *craving* — влечение) действие мемантина объясняется сходством субъективных эффектов его и алкоголя, в той или иной мере свойственных всем антагонистам глутамата [26]. Мемантин препятствует алкогольному повреждению нервной ткани и предотвращает вызванное алкоголем угнетение процессов нейрогенеза [4].

Одним из наиболее эффективных и широко используемых энергокорректоров, синтезированных из соли янтарной кислоты, является **2-метил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол)**. Препарат характеризуется комплексным механизмом действия, позволяющим ему реализовывать свои эффекты на 3 уровнях — нейрональном, сосудистом и метаболиче-

ском; он ингибирует процессы свободнорадикального окисления и подавляет окислительный стресс, который рассматривается в качестве одного из наиболее значимых факторов патогенеза нейродегенеративных заболеваний. Благодаря наличию в формуле янтарной кислоты, принимающей участие в синтезе АТФ, мексидол улучшает энергетический обмен в клетках, оптимизирует энергосинтезирующие функции митохондрий в условиях гипоксии, способствует улучшению структурных и функциональных свойств клеточных мембран, улучшает синаптическую передачу. Его применение способствует повышению запасов дофамина в головном мозге и, таким образом, улучшению дофаминергической передачи. Существенными преимуществами препарата являются его малая токсичность и большая широта терапевтического действия. Препарат практически не дает побочных эффектов, характерных для нейропротективных средств, что крайне актуально при лечении пожилых пациентов [24].

Мексидол оказывает выраженное антитоксическое действие при абстинентном синдроме. Он устраняет неврологические и нейротоксические проявления при острой алкогольной интоксикации, восстанавливает нарушение поведения, вегетативные функции, когнитивные нарушения, которые значительно выражены при длительном приеме этанола. Применяется для купирования абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетососудистых расстройств, при постабстинентных расстройствах. Назначают по 200–500 мг внутривенно капельно или внутримышечно 2–3 раза в сутки, в таблетках по 250 мг 3 раза в день в течение 5–7 дней [9].

Цитиколин, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), характеризуется широким спектром действия — способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. При хронической гипоксии головного мозга цитиколин эффективен в лечении когнитивных расстройств, таких как ухудшение памяти, безынициативность, трудности при выполнении повседневных действий и самообслуживании. Повышает уровень внимания и сознания, а также уменьшает проявление амнезии. Эффективен в лечении чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии.

Клинический опыт применения цитиколина при алкоголизме не столь обширен, хотя есть несколько свидетельств его эффективности [47]. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании А. Chinchilla и соавт. [38] изучали эффекты цитиколина у 20 пациентов с абстинентным алкогольным синдромом. В группе пациентов, получавших цитиколин,

в конце исследования (через 2 мес) было отмечено значимое улучшение внимания и концентрации, а также ориентации во времени и пространстве. Как отметили авторы, данное наблюдение свидетельствует о том, что препарат может быть полезен в лечении хронического алкоголизма. В ряде работ показана эффективность применения цитиколина у наркозависимых людей, в том числе употреблявших этанол. Так, Р. Renshaw и соавт. [46] провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по оценке влияния цитиколина на улучшение функционального состояния ЦНС. Приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности цитиколина при назначении его в дозе 1000–2000 мг/сут, что важно учитывать при лечении больных алкоголизмом. С учетом данных о метаболизме и эффектах этанола, о его влиянии на нервную систему, нейропротективная терапия препаратом цитиколин может стать альтернативой в лечении посталкогольных последствий изменения нервной системы, таких как энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями.

Нейропротекцию определяют как создание предпосылок для адаптации нейрона к новым функциональным условиям и уменьшения повреждений мозговой ткани. В настоящее время доказана универсальность механизмов повреждения клеток при различных патологических процессах; конечным звеном в этих случаях являются нарушение окислительно-восстановительных процессов, изменение метаболизма и энергетического обеспечения клеток.

Перспективным направлением в нейропротекции считается использование плейотропных препаратов. Плейотропный нейропротективный эффект предполагает одновременное модулирующее влияние на разные повреждающие патологические механизмы — эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз, оксидантный стресс и др. [44].

Существует несколько фармакологических групп препаратов нейрометаболического типа действия [40]. К ним относится и **актовегин**. Он представляет собой депротеинизированный гемодиализат высокой степени очистки, получаемый методом ультрафильтрации из крови молодых телят и включающий >200 биологических субстанций [9]. Актовегин в основном состоит из веществ с низкой молекулярной массой, включая аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, гексозы, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат и инозитолфосфолигосахариды [44]. Препарат содержит также макроэлементы (магний, натрий, кальций, фосфор) и нейроактивные микроэлементы (кремний и медь). Одним из наиболее важных макроэлементов является магний, входящий в состав многих белков и ферментов. Кроме того, магний входит в состав глутатионпероксидазы, принимающей участие в метаболизме H_2O_2 , приводящем к образованию глутатиона [27, 28].

Результатов, полученных при исследованиях по назначению нейропротективной терапии больным с алкогольным поражением нервной системы пока недостаточно — есть лишь единичные сообщения о применении актовегина. Доклинические исследования показали, что на молекулярном уровне актовегин улучшает утилизацию и захват кислорода, а также энергетический метаболизм и усвоение глюкозы, которая служит основным источником энергии для ЦНС [36]. Известно, что переносчики глюкозы играют важную роль в нейрональном гомеостазе и утилизации глюкозы. Нарушение гомеостаза глюкозы в ЦНС приводит к изменению нейрональной активности и когнитивных функций, что особенно значимо для гиппокампа — области мозга, связанной с обучением и памятью [13].

Лечение алкогольной энцефалопатии — один из ведущих компонентов терапии неотложных состояний, связанных с приемом этанола [10]. Из множества лекарственных средств, применяемых в лечении энцефалопатии, универсальные нейрометаболические свойства, в том числе нейропротективные, подтверждены у препарата актовегин. Нередко последний назначают в комплексной терапии для купирования алкогольного абстинентного синдрома (по 2 мл внутримышечно или внутривенно).

За последние годы накоплен большой опыт назначения актовегина у больных с когнитивными нарушениями, страдающими цереброваскулярными заболеваниями (которые характерны также для больных алкоголизмом), поскольку одним из самых важных направлений лечения недементных когнитивных расстройств является именно нейропротективная терапия. Так, в исследовании с участием 44 пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями с психоэмоциональными (тревога, депрессия, астения) и когнитивными нарушениями, был проведен 14-дневный курс внутривенной терапии актовегином в дозе 1000 мг/сут. По полученным данным, терапия высокими дозами актовегина в 90,5% случаев позитивно влияет на динамику клинических симптомов, в частности на когнитивно-мнестические процессы (объем зрительного запечатления, продуктивность мнестической деятельности). Кроме того, проанализированы результаты функциональной магнитно-резонансной томографии до и после курса внутривенных инфузий актовегина, продемонстрировавшие рост активации гиппокампальных зон головного мозга с усилением их интенсивности. Подобное действие обусловлено улучшением метаболизма и перфузии в этих областях мозга под действием комплексного полимодального, в том числе нейропротективного, механизма актовегина [33].

В составе комплексного лечения при хроническом алкоголизме применяют препараты, влияющие на систему ГАМК, которые улучшают метаболизм ГАМК при хронической алкогольной интоксикации и после отмены этанола. Фармакологические эффекты обу-

словлены, как показано экспериментально, прямым влиянием на ГАМК в рецепторно-канальном комплексе, оказывают нейрометаболическое действие на обменные процессы в мозге, влияют на уровень энергетических реакций, улучшают утилизацию глюкозы и кровоснабжение мозга, повышают устойчивость мозга к гипоксии, стимулируют анаболические процессы в нейронах [23].

К ним относят **ГАМК (аминалон)**, которая применяется в клинике алкоголизма для лечения постабстинентных и постделириозных состояний астении, астенодепрессивных, апатических и депрессивных состояний, а также при алкогольной энцефалопатии и полинейропатии. Назначают в таблетках; суточная доза составляет 3,0–3,75 г и делится на 3 приема; продолжительность лечения устанавливают индивидуально [9].

В клинике алкоголизма также используют **пикамилон**. В период абстинентного синдрома его используют для устранения общей слабости, вялости, чувства тревоги. Наиболее адекватно применение пикамилон у больных с астеноневротическими расстройствами в структуре патологического влечения к алкоголю — при астении, эмоциональной лабильности, напряженности, гиперстезии, неустойчивом фоне настроения. На фоне приема препарата у больных исчезают тревожность, астения, аффективная лабильность, нормализуется ночной сон (сокращается время засыпания, увеличивается глубина сна), пациенты становятся более спокойными и сдержанными. Замечена эффективность курсового применения пикамилон у больных алкоголизмом, перенесших черепно-мозговую травму, в также с проявлениями энцефалопатии [13].

Пикамилон назначают больным хроническим алкоголизмом в период абстиненции (внутривенно или внутримышечно по 100 мг/сут курсом 6–15 дней или в таблетках по 100–150 мг/сут в течение 5–7 дней) или вне острого периода абстиненции (в дозе 40–60 мг/сут в течение 1 мес) [9].

Аминофенилмасляная кислота (фенибут) — ноотропный препарат с анксиолитическим и антиоксидантным эффектом. Он улучшает функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей и влияния на мозговое кровообращение (увеличивает объемную и линейную скорость мозгового кровотока, уменьшает тонус сосудов мозга, улучшает микроциркуляцию, оказывает антиагрегантное действие). Способствует снижению или исчезновению чувства тревоги, напряженности, беспокойства и страха, нормализует сон. Препарат уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы (в том числе головную боль, ощущение тяжести в голове, нарушения сна, раздражительность, эмоциональную лабильность), повышает умственную работоспособность, поэтому особенно показан больным в период алкогольного абстинентного синдрома, протекающего с тревожным компонентом, а также для купирования психопатологических и со-

матовегетативных расстройств. В настоящее время рекомендуют использование фенибута в дозе 250–500 мг 3 раза в течение дня и 750 мг на ночь с постепенным понижением суточной дозы [9].

Фонтурацетам (фенотропил) относится к циклическим производным ГАМК и является фенильным производным пиратацетамового ряда (М-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон), близким по химическому строению к эндогенным медиаторам. Поскольку фонтурацетам действует на большинство нейромедиаторных систем, он обладает и широким терапевтическим диапазоном. При алкогольной зависимости его применяют с целью уменьшения явлений астении, депрессии, интеллектуально-мнестических нарушений [3].

Результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования фонтурацетама подтвердили его положительное действие. В составе комплексного лечения он оказывает положительное действие на психопатологическую, соматовегетативную и неврологическую симптоматику при абстинентном синдроме и постабстинентном состоянии — у всех пациентов отмечено значительное улучшение состояния к 3–7-му дню терапии. Кроме того, препарат оказывает влияние на осознанное влечение к алкоголю. Редукция данного компонента синдрома быстрее достигается при использовании фенотропила в дозе 300 мг.

Результаты экспериментально-психологического исследования показали положительное влияние фонтурацетама на мнестические функции (оперативное запоминание, отсроченное воспроизведение) и свойства внимания (концентрация, устойчивость, распределение, объем). Собственно ноотропный эффект фенотропила у больных с зависимостью от алкоголя становился клинически заметным не ранее чем через 4 нед терапии. Высокая эффективность и оптимальный профиль безопасности фонтурацетама позволяют рекомендовать его для использования в комплексных терапевтических программах в стационарных и амбулаторных условиях при лечении больных с зависимостью от алкоголя [14].

Таким образом, ноотропные препараты занимают значительное место в лечении хронического алкоголизма, в том числе сочетающегося с различными соматическими и неврологическими расстройствами у пациентов разного возраста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Барденштейн Л.М., Герасимов Н.П., Можгинский Ю.Б. и др. Алкоголизм, наркомании, токсикомании. Учеб. пособие / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 55 с.
2. Андрианова Е.Д., Дамулин И.В., Сиволап Ю.П. Когнитивные расстройства при алкоголизме // Наркология. — 2013; 12 (6): 79–85.
3. Ахупкина В.И., Воронина Т.А. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила // Фарматека. — 2005; 13: 12–3.
4. Ахрамеев А.В. Современные аспекты лечения алкоголизма // Молодой ученый. — 2015; 19: 255–9.

5. Беленичев И.Ф., Павлов С.В., Соколик Е.П. и др. Новые возможности лечения алкогольной болезни. Перспективы применения Цереброкурина // *Международ. неврол. журн.* – 2009; 1: 105–19.
6. Востриков В.В. Место пиратацетама в современной практической медицине // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2017; 15 (1): 14–25.
7. Востриков В.В., Цыган В.Н., Нурманбетова Ф.Н. и др. Кортиксин в терапии постабстинентного синдрома у больных алкоголизмом. Лечащий врач [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2005/06/4532712/>
8. Горина А.С., Колесниченко Л.С. Аминокислоты сыворотки крови и мочи у детей с синдромом Аспергера // *Сиб. мед. журн.* – 2011; 7: 69–73.
9. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
10. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга / М.: Медицина, 2001; 328 с.
11. Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., Шабанов П.Д. Алкогольная зависимость: Формирование. Течение. Противорецидивная терапия / СПб: ЭЛБИ-СПб, 2002; 189 с.
12. Жернова Е.В., Лосенков И.С., Вялова Н.М. и др. Протективный эффект кортексина в условиях индуцированного окислительного стресса и под влиянием этанола на модели лимфоцитов периферической кровяной системы // *Фундаментальные исследования.* – 2012; 7 (2): 314–8.
13. Зозуля И.С., Мартынюк В.Ю., Майструк О.А. Нейропротекторы, ноотропы, нейрометаболиты в интенсивной терапии поражений нервной системы / К., 2005; 130 с.
14. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Мохначев С.О. и др. Терапевтическая эффективность и безопасность использования фенотропила у больных с зависимостью от алкоголя // *Вопросы наркологии.* – 2008; 4: 16–32.
15. Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* – 2014; 4: 52–6.
16. Кулагин А.В. Научные основы создания системы реабилитации лиц с различными формами зависимости (никотиновая, алкогольная, наркомания, токсикомания) и медико-экономические оценки ее эффективности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб: Б.и., 2005; 21 с.
17. Ловать М.Л., Винникова М.А., Козырева Н.А. и др. Влияние ноотропного препарата семакс на поведенческие признаки абстинентного синдрома и влечение к алкоголю у белых крыс, а также оценка его клинической эффективности и безопасности у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью // *Нейрохимия.* – 2008; 25 (1–2): 49–56.
18. Надеждин А.В. Возрастные особенности наркологических заболеваний. Руководство по наркологии. Под ред. Н.Н. Иванца / М.: Медпрактика-М, 2002; Т. 1: с. 408–22.
19. Петрухин А.С., Пылаева О.А. Церебролизин в педиатрической и неврологической практике // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2014; 1–2: 75–80.
20. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. Фармакодинамические аспекты применения ноотропных средств при когнитивных нарушениях // *Фарматека.* – 2014; 13: 90–5.
21. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Спектр фармакологических эффектов глицина // *Врач.* – 2015; 12: 14–7.
22. Разводовский Ю.Е. Медико-социальные аспекты алкоголизма / Гродно, 2005; 128 с.
23. Родинский А.Г., Демченко Т.В., Романенко Л.А. Медиаторные и метаболические свойства ГАМК в нервной системе (обзор литературы) // *Вестник проблем биологии и медицины.* – 2014; 2: 38–44.
24. Румянцева С.А., Федин А.И., Сохова О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* – 2011; 4: 28–31.
25. Селин А.А., Лобышева Н.В., Воронцова О.Н. Механизм действия глицина как протектора нарушения энергетики тканей мозга в условиях гипоксии // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* – 2012; 1: 52–5.
26. Сиволап Ю.П. Злоупотребление алкоголем и фармакотерапия алкоголизма // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2014; 6 (3): 4–9.
27. Старчина Ю.А. Применение Актовегина в неврологии // *Фармакотерапия.* – 2010; 63–7.
28. Старчина Ю.А. Нейропротективная терапия в клинической практике // *Фарматека.* – 2012; 14: 65–9.
29. Страхов В.В., Попова А.А., Федоров В.Н. Результаты исследования нейропротекторной эффективности препарата «Семакс» // *Офтальмол. ведомости.* – 2014; 7 (4): 43–51.
30. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А. Патогенез и биологическое лечение алкоголизма (Пособие для врачей) / УВМА, 2000; 46 с.
31. Умарова Х.Я., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Применение Биотредина в практике невролога // *Неврол. и психиат.* – 2014; 94 (6): 49–52.
32. Шавловская О.А. Алкогольные поражения нервной системы. Нейропротективная терапия // *Эффект. фармакотер.* – 2014; 17: 16–24.
33. Шавловская О.А. Применение актовегина при нейропротективной терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* – 2013; 6: 74–6.
34. Шешегова Е.В., Тюкина Е.С., Нарциссов Я.Р. и др. Биотредин в педиатрической практике // *Врач.* – 2016; 12: 27–30.
35. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике // *Неврол. журн.* – 2016; 6: 4–12.
36. Brann D., Bhat G., Lamar C. et al. Gaseous transmitters and neuroendocrine regulation // *Neuroendocrinology.* – 1997; 65: 385–95.
37. Caram-Salas N., Reyes-Garcia G., Medina-Santillán R. et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // *Pharmacology.* – 2006; 77 (2): 53–62.
38. Chinchilla A., Lopez-Ibor J., Vega M. et al. CDP-colina en la evolucion de las funciones mentales en el síndrome de abstinencia alcohólica // *Psiquiatría Biológica.* – 1995; 2: 171–5.
39. Cohen B. GABA-transaminase, the liver and infantile autism // *Med. Hypotheses.* – 2001; 57 (6): 673–4.
40. Dhar-Mascareno M., Cacramo J. Hypoxia – reoxygenation – induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells // *Free Radic. Biol. Med.* – 2005; 38 (10): 1548–54.
41. Kałużna-Czaplińska J., Michalska M., Rynkowski J. Determination of tryptophan in urine of autistic and healthy children by gas chromatography/mass spectrometry // *Med. Sci. Monit.* – 2010; 16 (10): 488–92.
42. Idrus N., McGough N., Riley E. et al. Administration of memantine during withdrawal mitigates overactivity and spatial learning impairments associated with neonatal alcohol exposure in rats // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2014; 38 (2): 529–37.
43. Krupitsky E., Neznanova O., Masalov D. et al. Effect of memantine on cue-induced alcohol craving in recovering alcohol-dependent patients // *Am. J. Psychiatry.* – 2007; 164 (3): 519–23.
44. Machicao F., Muresanu D., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J. Neurol. Sci.* – 2012; 322: 222–7.
45. Neuropeptide Y. Its multiple effects in the CNS and potential clinical significance // *Neurology.* – 2009; 72 (11): 1016–20.
46. Renshaw P., Daniels S., Lundahl L. et al. Short-term treatment with citicoline (CDP-choline) attenuates some measures of craving in cocaine-dependent subjects: a preliminary report // *Psychopharmacology.* – 1999; 142: 132–8.
47. Secades J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev. Neurol.* – 2011; 52 (2): 1–62.
48. Takei N., Nawa H. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development // *Front. Mol. Neurosci.* – 2014; 7: 28–33.
49. Yao J., Sun J., Zhao Q. et al. Neuregulin-1/ErbB4 signaling regulates Kv4.2-mediated transient outward K⁺ current through the Akt/mTOR pathway // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2013; 305 (2): 197–206.

NOOTROPIC DRUGS IN THE COMBINATION THERAPY OF CHRONIC ALCOHOLISM

T. Potupchik¹, Candidate of Medical Sciences; **T. Lopatina¹**; **V. Lopatin²**

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Krasnoyarsk Territorial Narcology Dispensary One, Krasnoyarsk

The paper gives data on the use of nootropic drugs that may be used in the combination therapy of chronic alcoholism.

Key words: drug addiction, ethanol, alcoholism, withdrawal syndrome, cognitive impairment, nootropics.

For citation: Potupchik T., Lopatina T., Lopatin V. Nootropic drugs in the combination therapy of chronic alcoholism // *Vrach.* – 2018; 29 (11): 21–29. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-04>

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА НООФИТ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БЕЛЫХ КРЫС

Я.Г. Разуваева, И.О. Убашеев, К.С. Лоншакова, В.В. Жапова

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор — чл.-корр. РАН, д.б.н., проф. В.М.Корсунов)

Резюме. Установлено, что комплексное растительное средство Ноофит обладает выраженным нейропротекторным действием в условиях экспериментальной алкогольной интоксикации. Базисным механизмом нейропротекторного действия Ноофита является способность его ингибировать процессы перекисного окисления липидов, и стимулировать антиоксидантную систему.

Ключевые слова. Фитосбор Ноофит, этанол, условный рефлекс пассивного избегания, гиппокамп.

Формирование алкогольной зависимости обусловлено нарушением функционирования различных биохимических и физиологических процессов, что приводит к морфологическим изменениям большинства моз-

говых структур и негативно сказывается на познавательных функциях мозга. В клинике алкоголизма применяется широкий набор лекарственных средств, влияние которых направлено на нормализацию структурно-

функционального состояния головного мозга и высших интегративных процессов — памяти, внимания, мышления: ноотропы, антидепрессанты, адаптогены и другие. Однако эти средства не всегда могут обеспечить достаточный терапевтический эффект, и их применение нередко приводит к нежелательным, часто токсическим проявлениям, что резко снижает качество лечения [4,7,10].

На сегодняшний день пристальное внимание исследователей привлекают лекарственные средства растительного происхождения, издавна применяющиеся в народной и традиционной медицине при заболеваниях нервной системы, и широко изучающиеся в последние десятилетия при различных нарушениях центральной нервной системы, вызванных интоксикацией, травмой головы, гипоксией, алкоголизмом и другими патологическими состояниями [5,9].

Особый интерес представляет разработанное новое растительное средство, условно названное «Ноофит», в составе которого: шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis* Georgi), левзея сафлоровидная (*Rhaponticum carthamoides* WILLD), мята перечная (*Mentha piperita* L.), крапива двудомная (*Urtica dioica* L.) и другие виды растений.

Целью настоящей работы явилось определение нейротекторной активности Ноофита при алкогольной интоксикации.

Материалы и методы

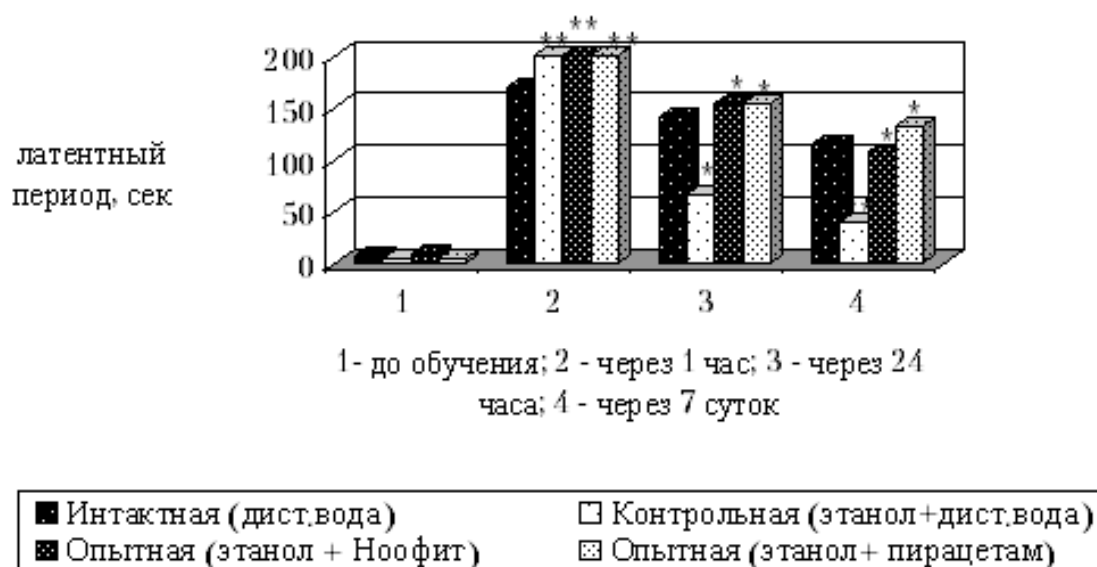
Исследования выполнены на 80 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 160-170 г. Алкогольную интоксикацию у белых крыс вызывали введением животным внутривенно 40 % раствора этанола ежедневно в течение 45 дней. Исследуемый фитосбор Ноофит в форме отвара, приготовленного по ГФ XI издания (1990), в объеме 1,0 мл/100г массы и препарат сравнения — пирацетам в дозе 200 мг/кг вводили белым крысам внутривенно ежедневно через 6-8 ча-

сов после каждого введения раствора этанола. Выбор данного препарата сравнения обусловлен тем, что в последние годы широкое применение в клинике алкоголизма получили лекарственные средства с ноотропным типом действия [7]. Животным контрольной группы на фоне алкогольной интоксикации вводили в эквивалентном объеме дистиллированную воду по аналогичной схеме. Крысам интактной группы раствор этанола не вводили.

На 45 день введения 40 % раствора этанола животные в каждой группе были хаотично разделены на 2 равные части. В первой серии эксперимента по сохранности условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) исследовали влияние Ноофита на процессы обучения и памяти у белых крыс в условиях алкогольной интоксикации. Регистрировали латентное время первого захода животных в темный — «опасный» отсек камеры и время, проведенное в темном и светлом отсеках за 200 секунд наблюдения. Проверку сохранности рефлекса проводили через 1 час, 24 часа и 7 суток [7].

Во второй серии эксперимента животных декапитировали под эфирным наркозом. Головной мозг извлекали для проведения гистологических и биохимических исследований. Для гистологических исследований головной мозг крыс фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в целлоидин-парафин. Срезы окрашивали крезилвиолетом по Нисслю. Для определения степени тяжести повреждений, на микроскопе МБИ-10 при увеличении 7х40, проводили морфометрический анализ клеток гиппокампа по степени окраски крезилвиолетом. Клетки были разделены на 2 группы: темные с резкой степенью гиперхромии и светлые, имеющие светлое ядро и разное содержание тигроидного вещества в цитоплазме. Определялось количество (в %) темных и светлых клеток по отношению к общей сумме клеток [1].

Для оценки состояния процессов перекисного окисления липидов в гомогенатах ткани головного мозга



Примечание. Здесь и далее: * - значения достоверны по сравнению с данными у животных контрольной группы при $P \leq 0,05$; ** - значения достоверны по сравнению с данными у животных интактной группы при $P \leq 0,05$.

Рис. 1. Влияние Ноофита и пирацетама на сохранение условного рефлекса пассивного избегания у белых крыс на фоне введения этанола.

лабораторных животных определяли содержание конечного продукта распада малонового диальдегида (МДА) [2] и уровень активности каталазы [8].

Достоверность различий между экспериментальными группами по изученным параметрам оценивали с помощью U критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что введение белым крысам 40 % раствора этанола в течение 45 дней не влияет на выработку условного рефлекса у животных, однако приводит к стойким нарушениям мнестических функций. Так, при проверке выработки УРПИ через 1 час у крыс контрольной и опытных групп на фоне алкоголизации латентный период захода в темный отсек равен 200,0 с (рис. 1), а через 24 часа и через 7 суток этот показатель у животных в контрольной группе снижается на 52,6 и 65,6 % соответственно по сравнению с таковым у крыс интактной группы. Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов [10], показавших, что этанол нарушает выработку условного рефлекса только после 4 месяцев введения, однако даже однократное его введение приводит к нарушениям процессов памяти.

В экспериментах на животных установлена способность ноотропов ослаблять общую интоксикацию, нарушения обучения и памяти, вызванные приемом этанола [4, 7]. Способность влиять на условно-рефлектор-

ную деятельность крыс, нарушенную алкогольной интоксикацией, характерна и для растительных средств с ноотропным типом действия [5].

Полученные нами данные показали, что введение белым крысам на фоне алкогольной интоксикации Ноофита в исследуемом объеме и пирацетама вызывает у животных сохранность памятного следа. Так, время захода в темный отсек (латентный период) у животных в этих группах выше такового у крыс контрольной группы через 24 часа на 56,8 и 56,6 % соответственно, на 7 суток исследования – на 63,0 и 70,3 % соответственно (рис. 1).

По данным литературы [12,15], амнестический эффект алкоголя связан прежде всего с его преимущественным повреждающим воздействием на структуры гиппокампа. Нами проведен морфометрический анализ клеток гиппокампа по степени окраски его крезил-виолетом. Нервные клетки гиппокампа у интактных животных светлые и однородные по форме, содержат большое округлое ядро и узкий ободок цитоплазмы. Согласно усредненным количественным данным [1], такие клетки доминируют в гиппокампе, и составляют в среднем 95% от общего числа нейронов. Остальные 5% клеток в данных структурах составляют темные, гиперхромные клетки. При 45-дневной алкогольной интоксикации у животных количество гиперхромных клеток увеличивается на 72,8% по сравнению с таковым у животных интактной группы.

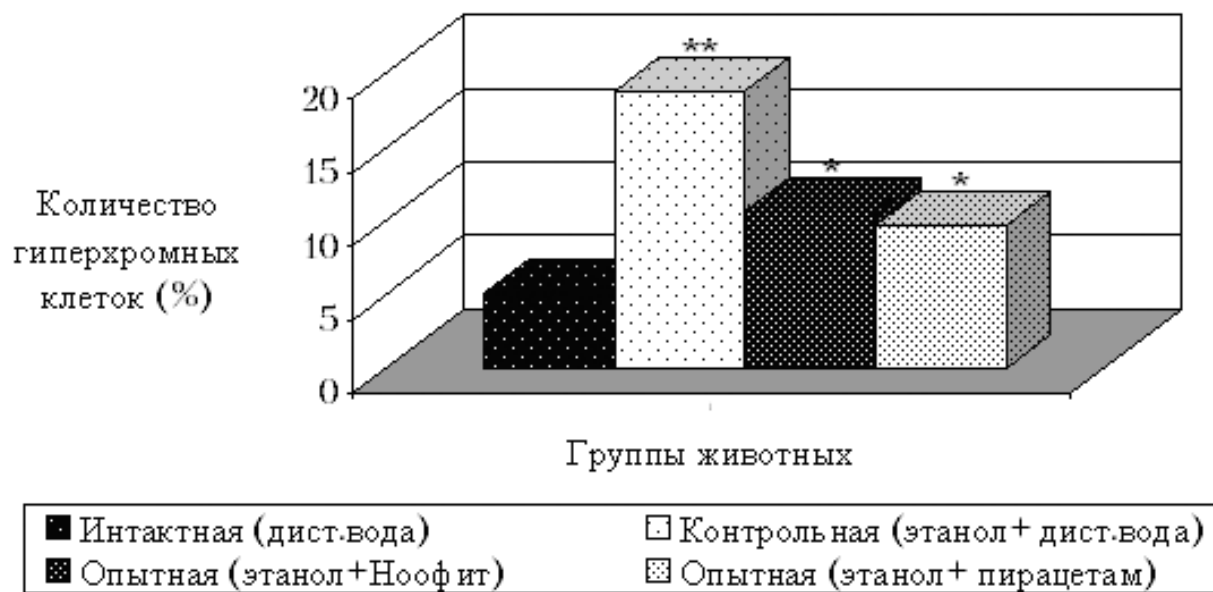


Рис. 2. Влияние Ноофита и пирацетама на количество гиперхромных клеток в гиппокампе при алкогольной интоксикации у белых крыс.

При введении животным Ноофита на микропрепаратах обнаружены отдельные гиперхромные клетки, которые не образуют очаговых скоплений, и их количество снижается на 43,8 % по сравнению с таковым у животных контрольной группы.

По мнению некоторых авторов [6], ключевым звеном в гибели нейронов является активация перекисного окисления липидов. В литературе имеются сведения, что введение этанола [10,14] вызывает активацию перекисного окисления липидов в мембранах клеток печени, мозга и сердца, что приводит к накоплению

содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ в тканях и повышению их концентрации в биологических жидкостях. В наших исследованиях введение этанола вызывает повышение содержания МДА в гомогенатах мозга на 67,1% (табл.) по сравнению с таковым у животных интактной группы.

Как известно, активация ПОЛ обычно протекает на фоне снижения активности антиоксидантной системы мозга [8]. Полученные данные показывают (табл.), что введение этанола, снижает активность антиоксидантного фермента – каталазы на 70,8% по сравнению с таковой у животных интактной группы.

Таблица
Влияние «Ноофита» и пирацетама на уровень содержания МДА и
активность каталазы в гомогенатах ткани головного мозга белых крыс
при алкогольной интоксикации (M±m)

№ п/п	Группы животных	Средние величины показателей в группах	
		МДА, моль/г ткани	Активность каталазы, мкат/г кани
1.	Интактная (H ₂ O), n=8	2,4±0,19	11,3±0,82
2.	Контрольная (этанол +H ₂ O), n=7	7,3±0,43**	3,3±0,23**
3.	Опытная (этанол + Ноофит), n=7	3,9±0,21*	5,3±0,49*
4.	Опытная (этанол + пирацетам), n=7	3,1±0,24*	6,9±0,43*

тивности исследуемого фитосбора обусловлено, главным образом, комплексом фенольных соединений, содержащихся в его компонентах. Известно, что растительные полифенолы являются ловушками свободных радикалов, защищают организм от оксидантного стресса, блокируют процессы ПОЛ, меняют структурные характеристики биологических мембран [9,11,13]. К природным антиоксидантам относят также витамины Е, А, К [11,13], содержащиеся в большом количестве в компонентах исследуемого сбора.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что курсовое введение Ноофита на фоне алкогольной интоксикации оказывает выраженное нейропротекторное действие, которое характеризуется нормализацией когнитивных функций и морфофункционального состояния гиппокампа у белых крыс. Установлено, что одним из базисных механизмов нейропротекторного действия «Ноофита» является его антиоксидантная активность.

THE NEUROPROTECTIVE ACTION OF PLANT COLLECTION NOOPHYT AT THE ALCOHOLIC INTOXICATION IN WHITE RATS

Ya.G. Razuvaeva, I.O. Ubasheyev, K.S. Lonshakova, V.V. Zhapova

(Institute of the General and Experimental biology, Siberian Branch, Russian Academy of Science, Ulan-Ude)

It is established, that plant collection Noophyt possesses expressed neuroprotective action in conditions of an experimental alcoholic intoxication. The basic mechanism of neuroprotective action of Noophyt is it's ability to inhibit processes of lipid peroxidations, and to activate antioxidation system.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Артюхина Н.И., Русинова Е.В.* Асимметрия структурных изменений в гиппокампе кролика при состоянии «животного гипноза». // Доклады Академии наук. — 2002. — Т. 385, № 6. — С.830-832.
2. *Владимиров Ю.В., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972. — 252с.
3. Государственная фармакопея XI издание. — М., 1990. — В 2 томах. — Т.1. — 360 с.
4. *Гофман А.Г., Музыченко А.П., Энтин Т.Н., Крылов Е.Н.* Лекарственные средства в клинике алкоголизма и наркоманий. — М., 1999. — 121 с.
5. *Дамдинова Г.Х.* Ноотропное действие экстракта шлемника байкальского: Автореф. дисс.... канд.мед.наук. — Улан-Удэ, 2001. — 20 с.
6. *Завалишин И.А., Захарова М.Н.* Оксидантный стресс — общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы. // Журн. неврологии и психиатрии им С.С. Корсокова. — 1996. — Т. 96, № 2. — С.111-114.
7. *Ковалев Г.В.* Ноотропные средства. — Волгоград, 1990. — 368 с.
8. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др.* Методы определения активности каталазы. // Лабор. дело. — 1988. — № 6. — С.16-19.
9. *Хазанов В.А., Смирнов Н.Б., Сайфутдинов Р.Р.* Церебропротекторные свойства флавоноидсодержащих препаратов растительного происхождения. // Акт. проблемы фармакологии и поиск новых лекарственных препаратов. — Томск, 1999. — Т. 10. — С.77-83.
10. *Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю.* Биология алкоголизма. — СПб., 1998. — 272 с.
11. *Cook N.C., Jamman S.* Flavonoids: chemistry, metabolism, cardioprotective, effects and dietary sources. // J. Natur. Biochem. — 1996. — Vol. 7. — P.66-76.
12. *De Bellis M.D., Clark D.B., Beers S.R. et.al.* Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. // Amer. J. Psychiat. — 2000. — Vol. 157, № 5. — P.737-744.
13. *Packer L., Rimbach G., Virgili F.* Antioxydant activity and biologic properties of a procyanidin — rich extract from pine (Pinus maritime) bark, pycnogenol. // Free. Radic. Biol. Med. — 1999. — Vol. 27. — P.704-724.
14. *Salonen J., Kauhanen J., Yla-Herttulla S.* Alcohol, lipid peroxidation and atherosclerosis. // Alcohol and Alcohol. — 1997. — Vol. 32, № 3. — P.334.
15. *White A.M., Best P.J.* Effects of ethanol on hippocampal place-cell and in-terneuron activity. // Brain Res. — 2000. — Vol. 876, № 1-2. — P.154-165.

Результаты наших исследований позволяют предположить, что улучшение гистологической картины головного мозга у крыс, получавших Ноофит, и восстановление у них когнитивных функций, вероятно, обусловлены антиоксидантным действием исследуемого фитосбора. Так, введение Ноофита на фоне алкогольной интоксикации вызывает (табл.) понижение содержания МДА (на 46,6%) и повышение активности каталазы (на 37,7%) в гомогенатах головного мозга крыс по сравнению с таковыми у животных контрольной группы. Наличие антиоксидантной ак-

БИОТРЕДИН® В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е. Шешегова¹, кандидат фармацевтических наук,

Е. Тюкина¹,

Я. Нарцисов¹, кандидат физико-математических наук,

Т. Потупчик², кандидат медицинских наук,

О. Веселова², кандидат медицинских наук

¹НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва

²Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Представлены результаты клинического исследования лекарственного препарата Биотредин® у детей и подростков (всего 103 человека) на базе Всероссийского научно-исследовательского центра гигиены и профилактики заболеваний детей, подростков и молодежи. У 1/3 обследованных при отсутствии вегетативных реакций препарат вызывал улучшение настроения, уверенности в себе, увеличение объема кратковременной памяти, позитивно влиял на функцию внимания и гемодинамические показатели.

Ключевые слова: психотерапия, Биотредин®, подростки, девиантное поведение, память, внимание.

Состояние психического здоровья детей и подростков имеет важное значение для обеспечения и поддержки устойчивого развития любого общества. Чем раньше выявляются дети с неустойчивой психикой и чем раньше они получают соответствующую комплексную медико-психолого-педагогическую помощь, тем выше вероятность их хорошей школьной адаптации и ниже риск возникновения дезадаптивного поведения [1].

К сожалению, в последние годы отмечается тенденция к росту числа подростков с отклонениями от нормы в развитии и поведении, сопровождающимися нарушениями эмоциональной, волевой и интеллектуальной регуляции [13]. Согласно данным научных наблюдений, возрастает в основном распространенность пограничных невротических и личностных расстройств [1].

В современном мире одно из самых грозных явлений — нарастающая наркотизация населения, обусловленная нестабильностью жизни, усилением психоэмоционального напряжения, увеличением частоты невротических и пограничных форм психических расстройств, что нарушает адаптационные возможности, ведет к развитию девиантных форм поведения, суицидам, ранней алкоголизации и наркотизации, в том числе — у детей и подростков.

Еще в 60-е годы прошлого века ученые занялись изучением возможности создания лекарственных препаратов, которые бы способствовали интеграции высшей нервной деятельности головного мозга. С 1972 г. такие препараты стали называть ноотропными. По замыслу их создателей, ноотропы должны были способствовать улучшению памяти, концентрации внимания, повышению обучаемости и стимулировать активность без отрицательного воздействия на центральную и периферическую нервную систему.

Сегодня в детской практике используют разные ноотропы: производные циклической гамма-аминомасляной кисло-

ты (ГАМК) — пирацетам и холинергические средства (холина альфосцерат); препараты смешанного типа с широким спектром действия (нейропротекторы) — активаторы метаболизма мозга (ацетил-L-карнитин); вещества, влияющие на систему ГАМК (пантогам, пикамилон, фенибут). Однако применение ноотропов может иметь ограничения [6, 7].

Важную роль в функционировании организма играют аминокислоты как материал для синтеза белков и источник разнообразных метаболитов, в том числе нейромедиаторов. Так, тирозин — источник L-DOPA, дофамина, норадреналина и адреналина, а триптофан — предшественник серотонина [19]. Некоторые аминокислоты сами являются нейромедиаторами. Например, глутамат и аспартат — возбуждающие нейромедиаторы, а глицин и ГАМК — тормозные [17, 18]. Дисбаланс аминокислот в биологических жидкостях возникает, когда нарушается их поступление из пищеварительной системы в кровь, проникновение в нервную систему через гематоэнцефалический барьер и метаболизм в нервной системе. Результат этих процессов — недостаточные или избыточные уровни нейромедиаторов и зависящие от этого неврологические нарушения [2].

Важнейшее направление развития современной фармакологии — создание новых лекарственных средств, воздействующих на патологический процесс путем активизации внутренних физиологических реакций, которыми природа наградила человека. Принципиальная особенность таких лекарственных препаратов (метаболитов) — стабильность терапевтического воздействия и безопасность. Их создание базируется на фундаментальных сведениях о метаболических процессах, которые происходят в организме в норме, при патологии и лекарственной терапии препаратами-кенобиотиками.

Внедрение Глицина в практическое здравоохранение показало широкий спектр его фармакологических эффектов (антистрессовое действие; нормализация состояния нервной системы в период возбуждения, переутомления или общей астении — мягкое седативное действие; улучшение умственной работоспособности и памяти — ноотропное действие; антитоксическое действие при химических, в том числе — алкогольных интоксикациях) [8, 9].

Сегодня перечень ноотропов пополнился комплексом треонин—пиридоксин, разработанным российскими учеными Медицинского научно-производственного комплекса (МНПК) «БИОТИКИ». Препарат получил торговое название Биотредин® и применяется как безопасный стимулятор мозговой активности, а также как эффективный и безопасный препарат для лечения алкогольной зависимости.

L-треонин и пиридоксин (витамин B₆) — естественные вещества для живого организма. L-треонин является структурным элементом центральной нервной системы (ЦНС) и представляет собой незаменимую аминокислоту, которую организм может получить только извне. Треонин имеет большое значение для функционирования ряда нейротрансмиссивных систем, в частности рецепторов глутамата в ЦНС. В формировании и функционировании головного мозга человека исключительную роль играет серин-треонинкиназа, которая обеспечивает восприятие многих воздействий на нейрон и трансформацию внешних сигналов в стимулы, обеспечивающие процессы развития нервной ткани [21]. Считается, что именно благодаря серин-треонинкиназе осуществляется воздействие на нервную ткань широкого спектра таких ростовых факторов, как инсулиноподобный, мозговой нейротрофический фактор и некоторые другие

[22]. В силу своих метаболических эффектов треонин опосредованно (через синтез ряда соединений, принимающих участие в функционировании ЦНС, в частности в регуляции обмена нервных импульсов между нейронами) влияет на процессы консолидации памяти, усвоения информации. Он оказывает биологическое действие на организм: активизирует обмен веществ в тканях, повышает интеллектуальные способности, общую работоспособность, снимает психоэмоциональное напряжение, помогает устранить тягу к алкогольным напиткам, способен быстро и эффективно купировать абстинентный синдром [12].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что витамины группы B, в частности пиридоксин, вовлечены в разнообразные метаболические процессы, протекающие в нервной ткани. Во многих случаях их введение в организм способствует нормализации обмена веществ, стимулирует протекание в нервной ткани репаративных процессов в условиях повреждения, например способствует восстановлению проведения импульса по поврежденным нервным волокнам [16, 20]. Витамин B₆ давно используется в медицине как эффективное средство, стимулирующее процессы обмена веществ. Благодаря достаточному количеству пиридоксина организм получает защиту от резкого изменения количества глюкозы, когда надпочечники выделяют в кровь большое количество адреналина, что сопровождается существенным повышением уровня сахара в крови. Многие исследователи полагают, что агрессивность — своеобразный природный механизм, благодаря которому возрастает доступность энергетического материала для клеток ткани. Пиридоксин — главный катализатор процесса обмена аминокислот и синтеза большей части нейромедиаторов, потому его основная функция — активизация метаболизма в мозговых тканях [23].

L-треонин в присутствии пиридоксина под действием треониндегидратазы распадается на аминокислоту глицин и ацетальдегид (уксусную кислоту), которые стимулируют процессы торможения и одновременно — окислительно-восстановительные реакции, процессы дыхания и синтеза аденозинтрифосфата в клетках, благодаря чему препарат способен улучшать краткосрочную и долгосрочную память, повышать умственную работоспособность, уменьшать психоэмоциональное напряжение, повышать и нормализовывать содержание эндогенного ацетальдегида, в результате чего уменьшаются проявления абстинентного синдрома при алкоголизме и снижается тяга к алкогольным напиткам [5].

Биотредин® применяется у взрослых и детей. Основные показания к этому — снижение умственной работоспособности; ухудшение памяти и концентрации внимания; хронический алкоголизм. Являясь комплексным препаратом, он обладает уникальными фармакокинетическими свойствами — его действие проявляется уже через 10–15 мин после сублингвального приема рекомендованной терапевтической дозы. Метаболизм в организме — полный, до конечных продуктов. Препарат не аккумулируется в организме. Биотредин® не оказывает выраженного седативного действия, не вызывает заторможенности, сонливости, апатии, привыкания и синдрома отмены. Основным преимуществом Биотредина® перед другими препаратами со сходным фармакологическим эффектом практикующие врачи считают его быстрое воздействие на нейроны, отсутствие в нем сахара, возможность применения у детей любого возраста и доступность [12].

Получив хорошие результаты при клинических испытаниях Биотредина® у взрослых, а также подтверждение его полной безопасности, исследователи приняли решение о его клинических испытаниях у детей и подростков (n=103) на базе Всероссийского научно-исследовательского центра гигиены и профилактики заболеваний детей, подростков и молодежи.

В педиатрической практике Биотредин® применялся для коррекции нервно-психического статуса в пубертатном периоде, что дало возможность облегчить течение этого периода и избежать кризисных ситуаций. Препарат назначали детям в возрасте до 3 лет из расчета 2 мг/кг, подросткам — по 1–2 таблетки под язык на 3–10 дней. Курсы лечения повторялись в зависимости от клинической ситуации [3, 4, 10, 14, 15].

Для изучения острого влияния Биотредина® на самочувствие, эмоциональное состояние, умственную работоспособность были обследованы 64 подростка 16–17 лет. Через 30 мин после однократного приема пациентом 0,2 г препарата проводили основную серию исследований: оценку уровня и динамики работоспособности с помощью таблиц Крепелина; определение объема кратковременной памяти и внимания (тест Шульте); оценку динамики эмоционального состояния (цветовой тест Люшера), степени экстравертизма и нейротизма.

У 25% обследованных через 5–10 мин наблюдали покраснение лица, усиленное потоотделение. В эту группу вошли учащиеся, часто употребляющие алкоголь, а также подростки, испытывающие к нему тягу, но пытающиеся избегать пьяных компаний.

У 32,8% обследованных при отсутствии вегетативных реакций препарат вызвал улучшение настроения, уверенность в себе (в основном в эту группу вошли подростки-экстраверты с высоким нейротизмом). Однако у 4 (8,7%) юношей возникли ощущения угнетенности, недовольства собой. У остальных явной реакции на препарат не наблюдалось.

У $\frac{1}{3}$ испытуемых (у тех, у кого прием препарата либо не вызывал никакой реакции, либо улучшал самочувствие и настроение) отмечено увеличение объема кратковременной памяти.

Биотредин® позитивно влиял на функцию внимания подростков независимо от типа их реакции на прием препарата (см. таблицу). В значительном числе случаев время переключения внимания сокращалось в $\geq 1,5$ раза с параллельным уменьшением числа ошибок при выполнении теста Шульте. При этом ранговая корреляция между скоростью и точностью работы была особенно высокой у подростков, часто употребляющих алкоголь и ответивших специфической вегетативной реакцией на прием препарата, а наиболее низкой — у отметивших ухудшение настроения.

У подростков после однократного приема Биотредина® выявлено также повышение

умственной работоспособности. Увеличилась скорость счета цифр в таблице Крепелина (соответственно $431,70 \pm 36,14$ и $352,80 \pm 18,42$ с), однако различие недостоверно ($p > 0,05$).

Установлено положительное влияние препарата на гемодинамические показатели. В частности, отмечено некоторое урежение пульса (при наличии исходной тахикардии), а также нормализация систолического АД у 40% подростков через 40–60 мин после приема препарата (при исходных показателях в диапазоне 150–130 мм рт. ст.).

Характеристика неспецифической резистентности базировалась на материалах обследования 59 подростков, отобранных из общего числа испытуемых и поделенных на 4 группы в зависимости от реакции на препарат (см. таблицу).

Изменения в системе неспецифической защиты организма у подростков 1-й группы носили неадекватный характер (снижение исходно повышенного содержания лизоцима слюны у всех испытуемых с $92,52 \pm 4,54$ до $36,00 \pm 7,52$ мкг/мл). Вероятно, это связано с нарушением неспецифической регуляции иммунологических функций под действием нейрогуморальных систем. После приема Биотредина® неадекватная реакция на умственную нагрузку сохранилась — содержание лизоцима в слюне снизилось до $32,84 \pm 5,32$ мкг/мл.

У части подростков 2-й группы исходный уровень лизоцима соответствовал возрастной физиологической норме — $59,14 \pm 2,30$ мкг/мл и реакция на умственную нагрузку была адекватной — уровень лизоцима повысился до $77,64 \pm 3,20$ мкг/мл, причем Биотредин® не вызвал существенных изменений в состоянии системы неспецифической защиты организма. У 2-й части группы изначальное содержание лизоцима в слюне было гораздо выше возрастной физиологической нормы ($118,44 \pm 3,63$ мкг/мл). Умственная нагрузка вызвала достаточно резкое снижение изучаемого показателя до $70,12 \pm 2,84$ мкг/мл, что указывает на неадекватную реакцию (неспецифическую резистентность). Оценивая влияние препарата Биотредин® на состояние иммунореактивности у этой части подростков, следует отметить, что умственная нагрузка после приема препарата частично изменила реакцию системы естественной защиты организма, о чем свидетельствует среднее содержание лизоцима в слюне ($98,23 \pm 6,94$ мкг/мл).

Характеристика внимания и его динамики у подростков с разным типом реакции на лекарственный препарат Биотредин® (исследование внимания с помощью теста Шульте); $M \pm m$

Группа	Показатель	Исходные данные	Через 30 мин после приема препарата	p
1-я (специфическая реакция); n=16	Общее время выполнения теста, с	$421,30 \pm 22,88$	$302,90 \pm 23,01$	<0,01
	Время переключения внимания, с	$142,60 \pm 13,67$	$83,8 \pm 10,5$	<0,05
	Число ошибок	$6,20 \pm 1,51$	$2,00 \pm 0,88$	<0,05
2-я (улучшение настроения); n=22	Общее время выполнения теста, с	$378,20 \pm 20,65$	$297,30 \pm 13,75$	<0,01
	Время переключения внимания, с	$137,80 \pm 12,98$	$85,9 \pm 12,1$	<0,01
	Число ошибок	$5,30 \pm 1,02$	$2,50 \pm 0,79$	<0,05
3-я (ухудшение настроения), n=6	Общее время выполнения теста, с	$419,00 \pm 28,78$	$400,10 \pm 25,38$	>0,05
	Время переключения внимания, с	$145,50 \pm 17,88$	$137,00 \pm 17,46$	>0,05
	Число ошибок	$6,60 \pm 1,14$	$2,80 \pm 0,54$	<0,05
4-я (без изменений), n=20	Общее время выполнения теста, с	$474,0 \pm 32,4$	$285,429 \pm 30,490$	<0,01
	Время переключения внимания, с	$136,30 \pm 22,18$	$97,50 \pm 15,62$	<0,05
	Число ошибок	$4,70 \pm 0,84$	$2,00 \pm 0,53$	<0,05

Исходный показатель неспецифической резистентности организма испытуемых 3-й группы соответствовал возрастной физиологической норме ($57,60 \pm 3,18$ мкг/мл), и их реакция была адекватной — уровень лизоцима повышался до $76,50 \pm 2,63$ мкг/мл. Прием препарата не вызвал у них существенных изменений показателя иммунореактивности лизоцима слюны ($89,70 \pm 1,44$ мкг/мл). Аналогичная реакция наблюдалась и у 20 подростков, не испытывавших субъективных ощущений после приема препарата Биотредин® (4-я группа). Исходно содержание лизоцима в слюне у этих испытуемых соответствовало возрастной физиологической норме ($55,36 \pm 1,86$ мкг/мл). Следует также отметить, что в этой группе разброс исходного содержания лизоцима в слюне был наименьшим, а реакция на умственную нагрузку практически отсутствовала (изучаемый показатель практически не изменился — $59,8 \pm 2,3$ мкг/мл). Прием препарата не оказал существенного влияния на содержание лизоцима в слюне, которое составило $62,34 \pm 1,86$ мкг/мл.

Таким образом, лекарственный препарат Биотредин® рекомендован к широкому медицинскому применению у детей и подростков:

- для распознавания подростков, часто употребляющих алкоголь или испытывающих тягу к нему;
- как препарат, оказывающий отчетливое положительное влияние на психоэмоциональное состояние подростков с высоким нейротизмом, эмоциональным стрессом, не употребляющих или редко употребляющих алкоголь; специфичность действия препарата в значительной степени определяется исходным психоэмоциональным состоянием подростков;
- в качестве средства:
 - резко улучшающего функцию внимания у детей как часто употребляющих алкоголь, так и не употребляющих (возрастает скорость и точность работы с переключением внимания);
 - оказывающего умеренное позитивное влияние на гемодинамические показатели (пульс, АД) при выполнении интеллектуальной работы в условиях психоэмоционального напряжения;
- для курсового лечения детей с глубокой задержкой психического развития; Биотредин® принимают по 100 мг 3 раза в день в сочетании с Глицином (Глицин, через 10–15 мин — Биотредин®); наибольший эффект достигается в случае применения Биотредина® в сочетании с Глицином длительными курсами (до 2 мес и более) [23].

Литература

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. и др. Оценка нервно-психического здоровья и психофизиологического статуса детей и подростков при профилактических медицинских осмотрах. Пособие для врачей / М., 2005; 109.
2. Горина А.С., Колесниченко Л.С. Аминокислоты сыворотки крови и мочи у детей с синдромом Аспергера // Сиб. мед. журн. — 2011; 7: 69–73.
3. Комиссарова И.А., Яздовская С.В. Целесообразность использования фармацевтических препаратов Биотредина® и глицина для профилактики ранней алкоголизации и наркотизации подростков. IV нац. конгресс «Человек и лекарство», М., 1997; 63.
4. Комиссарова И.А., Яздовская С.В. и др. Применение Глицина и Биотредина в пубертатном возрасте. V Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 1998; 284.
5. Малиновский А.В. Является ли треонин незаменимой аминокислотой для человека? // Научные обзоры. — 2011; 41 (4): 116–9.
6. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Коррекция когнитивных нарушений у детей с использованием ноотропных препаратов // Обозрение психиат. и мед. психол. — 2015; 3: 109–13.
7. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. Ноотропные препараты при нарушениях когнитивных функций у детей // Врач. — 2016; 4: 75–8.
8. Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Веселова О.Ф. и др. Профилактика и коррекция нарушений адаптационно-приспособительных процессов у детей // Медицинская сестра. — 2016; 3: 54–5.
9. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Спектр фармакологических эффектов глицина // Врач. — 2015; 12: 14–7.
10. Применение метаболитного препарата Биотредин® для профилактики и лечения наркологических заболеваний и функциональных нарушений у детей и подростков. Информ. письмо Комитета здравоохранения Правительства Москвы № 2218/287. М., 2000; 117–8.
11. Ранние проявления психических заболеваний у детей и подростков: методические рекомендации / Тюмень, 2010.
12. Умарова Х.Я., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Применение Биотредина в практике невролога // Неврол. и психиатр. — 2014; 94 (6): 49–52.
13. Филиппова Е.А. Ранняя диагностика невротических и патохарактерологических расстройств у школьников // Педиатрия. — 2011; 90 (2): 138–41.
14. Яздовская С.В., Комиссарова И.А. и др. Применение Биотредина® при амбулаторном лечении больных с различными формами патологии влечения. V Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 1998; 245.
15. Яздовская С.В., Пивоварова Е.У. и др. Применение Биотредина® для подавления влечения к наркотическим средствам. IV Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 1997; 149.
16. Caram-Salas N., Reyes-Garcia G., Medina-Santillán R. et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // Pharmacology. — 2006; 77 (2): 53–62.
17. Cohen B. GABA-transaminase, the liver and infantile autism // Med. Hypotheses. — 2001; 57 (6): 673–4.
18. Connors S., Crowell D. Secretin and autism: the role of cysteine // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. — 1999; 38 (7): 795–6.
19. Kałużna-Czaplińska J., Michalska M., Rynkowski J. Determination of tryptophan in urine of autistic and healthy children by gas chromatography/mass spectrometry // Med. Sci. Monit. — 2010; 16 (10): 488–92.
20. Kuwabara S., Nakazawa R., Azuma N. et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients // Intern. Med. — 1999; 38 (6): 472–5.
21. Takei N., Nawa H. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development // Front. Mol. Neurosci. — 2014; 7: 28–33.
22. Yao J., Sun J., Zhao Q. et al. Neuregulin-1/ErbB4 signaling regulates Kv4.2-mediated transient outward K⁺ current through the Akt/mTOR pathway // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2013; 305 (2): 197–206.
23. Описание препарата Биотредин® (Biotredin). Энциклопедия РЛС: инструкция по применению и состав, отзывы, противопоказания. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5778.htm

BIOTREDIN® IN PEDIATRIC PRACTICE

E. Sheshegova¹, Candidate of Pharmaceutical Sciences; **E. Tyukina¹**; **Ya Nartsisov¹**, Candidate of Physical and Mathematical Sciences; **T. Potupchik²**, Candidate of Medical Sciences; **O. Veselova²**, Candidate of Medical Sciences
¹Research Institute of cytochemistry and molecular pharmacology, Moscow
²Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

The paper gives the results of a clinical trial of Biotredin® used to treat children and adolescents (a total of 103 people) at the All-Russian Research Center for Hygiene and Prevention of Diseases in Children, Adolescents, and Young Adults, USSR Academy of Medical Sciences. Without causing autonomic reactions, the drug improved mood and self-confidence, increased short-term memory span, and positively affected attention and hemodynamic parameters in one-third of the examinees.

Key words: psychotherapy, Biotredin®, adolescents, deviant behavior, memory, attention.

Д.Ю. Вельтищев

ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития РФ

Неврастения: история и современность

Представлен исторический анализ концепции неврастении с акцентом на ее психопатологическую гетерогенность. Рассмотрены предрасполагающие и провоцирующие факторы в генезе неврастении. Особое внимание уделено проблеме дифференцированной тактики фармакотерапии неврастении с учетом предрасполагающих факторов. Приведены результаты исследований, подтверждающих эффективность Танакана® при разных вариантах этого расстройства.

Ключевые слова: неврастения, усталость, тревога, аффективность, фармакотерапия, танакан.

Контакты: Дмитрий Юрьевич Вельтищев dveltishchev@gmail.com

Neurasthenia: history and the present

D. Yu. Veltishchev

Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

The paper provides a historical analysis of the concept of neurasthenia with emphasis on its psychopathological heterogeneity. It considers predisposing and initiating factors in the genesis of neurasthenia. Particular emphasis is placed on its differential pharmacotherapy, by keeping in mind its predisposing factors. The results of studies confirming the efficacy of Tanakan® in different types of this abnormality are given.

Key words: neurasthenia, fatigue, anxiety, affectivity, pharmacotherapy, Tanakan.

Contact: Dmitri Yuryevich Veltishchev dveltishchev@gmail.com

В 1869 г. Джордж Берд, «крестный отец» неврастении, писал, что это болезненное состояние характеризуется истощением «нервных сил», провоцирующим множество разнообразных симптомов в различных системах организма. Диспепсия, головная боль, бессонница, параличи, анестезия, невралгия, подагра, сперматорея и нарушения менструального цикла были первыми среди выделенных им признаков. В последующем Берд расширил список симптомов до 50, а в более поздних работах — до 75, систематизировав их в зависимости от поражения систем организма. Автор предполагал, что в результате действия техногенных факторов нервная система теряет какие-то неизвестные компоненты, что приводит к биохимическим сдвигам, вызывающим качественные и количественные нарушения «нервных сил». По мнению Берда, неврастения является «американской болезнью», а ее распространение в Европе связано с внедрением современной техники и американизацией общества [1–3].

В 1895 г. Зигмунд Фрейд, критикуя эту концепцию за отсутствие четких границ, выделил из группы неврастении тревожный невроз, а затем навязчивости и фобии. Кроме того, Фрейд подтвердил возможность наличия симптомов неврастении при меланхолии. Он справедливо считал, что общность этиологии, психических механизмов и тесная взаимосвязь симптомов могут являться основанием для классификации неврозов [2].

Между тем Рихард Крафт-Эбинг, рассматривая неврастению в качестве наиболее распространенного варианта невроза, писал в 1899 г., что нет другого психического расстройства, которое бы так глубоко внедрялось в жизнь современного общества, как неврастения. В патогенезе неврастении наибольшее распространение получила концепция «аутоинтоксикации», объясняющая поражение различных органов и систем действием эндогенных токсинов. При

этом роль техногенных факторов внешней среды признавалась причиной заболевания [3].

В конце XIX в. российский ученый Павел Ковалевский, исходя из концепции дегенерации Мореля и Крафт-Эбинга, полагал, что неврастения — это «удобренная почва» для различных психических заболеваний, «холст», на котором можно нарисовать картину любой психической болезни в связи с отсутствием выявленного патофизиологического базиса. Он писал: «Неврастения представляет собой неустойчивость отправления всей нервной системы... поэтому нет ничего удивительного, что неврастения представляет собой собрание всех болезненных явлений и нейропатологии». Тем не менее Ковалевский выделил два основных варианта неврастении — с преобладанием умственной неустойчивости и с нарушением стабильности в области «влечений, побуждений и чувств». В отличие от Берда, полагавшего, что причиной неврастении являются техногенные факторы в условиях развивающегося капитализма, Ковалевский большее значение в развитии неврозов придавал трудностям адаптации в связи с нравственными проблемами современного общества. С этого времени неврологический подход к рассмотрению патогенеза неврастении сменился психопатологическим. Назвав неврастению «болезнью цивилизации», Берд спровоцировал многие социальные и культурологические размышления вокруг данной проблемы. В частности, в России в конце XIX в. споры западников и славянофилов во многом подкреплялись теорией неврастении и тесно с ней тогда связанной концепцией дегенерации. По мнению славянофилов, неврастении была подвержена интеллигенция, потерявшая веру и связь с жизнью русского общества. Западники же видели в неврастении признак развития цивилизации с ее неизбежным влиянием на психическую сферу [3, 4]. В 1886 г. Ковалевский писал, что неврастения превратилась в «русскую болезнь» [5]. Так

отношение к диагнозу «неврастения» стало показателем разнородности общества.

Во многом историю неврастении конца XIX в. повторила история депрессии конца XX — начала XXI в.: поиск биологических маркеров, факторов предрасположенности и провокации, проблема размытости границ, гетерогенности и патогенетических оснований болезни. Столь же актуальным в наше время является рассмотрение места тревоги как при депрессивных расстройствах, так и при неврастении. В отличие от неврастении в исследованиях депрессии меньше внимания уделялось этиологии расстройства в связи с широко принятой концепцией его многофакторной природы. Несмотря на подтверждение роли стрессового напряжения, не менее значима концепция многофакторности и в современных представлениях о неврастении.

В настоящее время неврастению диагностируют редко. Чаще приоритет имеют тревожные, депрессивные и соматоформные расстройства с признаками астении [6]. В крупном проспективном эпидемиологическом исследовании психических расстройств, которое проводилось в течение 10 лет в Цюрихе, неврастения выявлена у 1% молодых людей. При этом у женщин ее диагностировали в 1,5 раза чаще, чем у мужчин [7]. В многоцентровом исследовании ВОЗ, включавшем пациентов врачей общей медицинской практики, распространенность неврастении в среднем составила 1,7% (от 1,3–5,2%). При этом неврастения с сопутствующими психическими расстройствами, преимущественно депрессивными и тревожными, выявлялась в 3 раза чаще (в среднем 5,4%) [8]. Вопреки распространенному мнению о кратковременности неврастении и незначительности ее последствий, течение болезни оказалось достаточно упорным. То же цюрихское исследование показало, что в течение 10 лет примерно у половины пациентов сохранялись прежние симптомы. В исследовании ВОЗ нарушения социальной адаптации регистрировались на протяжении 7–8 дней предшествующего обследованию месяца [8].

В МКБ-10 неврастению определяют как расстройство, длящееся более 3 мес и характеризующееся двумя основными признаками, которые могут присутствовать одновременно либо определяться в двух вариантах: стабильное ощущение усталости после небольшой умственной нагрузки и ощущение усталости и физической слабости после легких физических нагрузок. В отечественной литературе эти признаки чаще описывают как повышенную психическую и физическую истощаемость. В связи с этим усталость считают ведущим признаком неврастении, что определяет ее родство с «синдромом хронической усталости», принятым в классификации DSM-IV. Несколько дополнительных признаков отражают нарушение вегетативной регуляции, свойственной неврастении: разнообразная мышечная боль, головокружение, головная боль напряжения, нарушения сна. Кроме того, в критерии входят два признака, характеризующие наиболее типичные для неврастении эмоциональные нарушения: внутреннее напряжение с невозможностью расслабиться и раздражительность. Эти неспецифичные для астении симптомы отражают тесную связь неврастении с тревожными расстройствами, которые наиболее часто (более 50% случаев) расцениваются как сопутствующие. Указывается также, что отдых и релаксация не приводят к улучшению состояния, что говорит о стабильности и болезненном характере неврастении в отличие от банальной усталости [9].

Для диагностики вариантов неврастении существенную практическую ценность имеет подход, основанный на выделении психического возбуждения или торможения в качестве синдромообразующих факторов. Этот подход, основанный на исследованиях И.П. Павлова, был широко распространен в СССР в 60-е годы. Однако у него гораздо более давняя история. Еще в конце XVIII в. (1780 г.). Браун разделял заболевания на развивающиеся в связи с повышенной возбудимостью и вызванные дефицитом возбуждения. Но тогда этот подход не нашел широкого распространения. В отечественной психиатрии такое разделение достаточно специфично для неврастении. В частности, в работах А.Г. Иванова-Смоленского, основанных на учении И.П. Павлова, выделены два основных варианта неврастении — гиперстенический и гипостенический, а также промежуточный — раздражительная слабость. Гиперстенический вариант, помимо повышенной психической и физической истощаемости, характеризуется психическим напряжением, возбудимостью, раздражительностью, расстройством самоконтроля и выраженными вегетативно-соматическими проявлениями. Второму, гипостеническому, варианту свойственны вялость, абulia, адинамия, аспонтанность и сонливость. Промежуточный вариант характеризуется сменой в течение дня гипер- и гипостенических состояний: напряжение сменяется усталостью. Смена вариантов (гиперстенического гипостеническим) нередко прослеживалась и в динамике неврастении. Такая динамика напоминает стадии общего адаптационного синдрома, описанного Гансом Селье: напряжение, сопротивление и истощение, что косвенно подтверждает ведущую роль стрессовых факторов в генезе неврастении [1, 2, 4, 10].

При неврастении, как и при других психических расстройствах, выделяют предрасполагающие и провоцирующие факторы. К предрасполагающим моментам относят повышенную личностную тревожность с зависимостью от стрессовых факторов; различные варианты перфекционизма (стремление к совершенству), в частности сверхценное отношение к служебным обязанностям; а также период выздоровления после соматического заболевания. Основным провоцирующим фактором является хронический стресс, который в отличие от провокации депрессии не имеет отчетливого угнетающего эффекта. Прежде всего, это повышенные физические и психические нагрузки. Однако исследования показывают, что отсутствие каких-либо нагрузок длительное время тоже является стрессовым фактором, нередко провоцирующим неврастению.

В диагностике неврастении особую роль приобретает исключение влияния соматических заболеваний (инфекционных, кардиологических, ревматических, гастроэнтерологических, онкологических, неврологических), как правило, протекающих с астеническими нарушениями. Следует иметь в виду, что при наличии тех или иных соматических заболеваний роль провоцирующих нагрузок может быть столь же существенна, как и при неврастении, однако динамика и прогрессирование астении в данном случае имеют очевидную связь с соматическим фактором. Не менее значимым для диагностики является исключение терапевтического фактора. Многие препараты в начале лечения, при длительном применении или передозировке могут вызывать ощущение усталости. К ним относятся и бензодиазепиновые транквилизаторы, антидепрессанты с седативным

эффектом, антиконвульсанты и нейролептики, а также популярные среди населения препараты, содержащие барбитурат, — валокордин, корвалол. При отмене препарата или коррекции его дозы наблюдается улучшение состояния.

Терапевтическая стратегия при неврастении имеет несколько направлений. Иногда устранение стрессового фактора, повышенной психической или физической нагрузки, изменение образа жизни с нормализацией режима труда и отдыха приводят к выздоровлению. В других случаях этого недостаточно. Часто для восстановления адаптации и предотвращения затяжного течения неврастения необходимо психотерапевтическое лечение. Однако, учитывая повышенную реактивность больных неврастением, необходимо избегать агрессивного лечения, назначать минимальные суточные дозы препарата. В зависимости от варианта неврастения выбирают препараты со стимулирующим или успокаивающим действием: фитопрепараты, ноотропы, транквилизаторы, при высоком риске развития депрессии — малые дозы антидепрессантов. Один и тот же препарат в одинаковой дозе у разных пациентов может вызывать возбуждающий (стимулирующий) или успокаивающий (затормаживающий) эффект, что во многом объясняется психическим состоянием индивида. Однако существенную роль играет и личностный фактор психобиологической стабильности/подвижности в зависимости от типа аффективности [11]. В частности, при тревожном типе аффективности отмечается наиболее подвижная психобиологическая реактивность с отчетливой зависимостью состояния (преимущественно тревоги и раздражительности) от внешних воздействий (включая терапевтические). Тоскливый тип аффективности более стабилен и независим от внешних факторов и характеризуется тенденцией к рекуррентному течению. Апатическому типу свойственны признаки психобиологической гиперстабильности (независимость от внешних факторов), на фоне которой развиваются дисфорические реакции.

При неврастении редко назначают фитотерапию. Чаще больные прибегают к ней самостоятельно. Распространенным исключением является препарат Танакан® (стандартизированный экстракт гинкго билоба — EGb 761®), зарегистрированный для лечения когнитивных нарушений. В многочисленных исследованиях показана его высокая эффективность, проявляющаяся в улучшении когнитивных функций, повседневной активности и социальной адаптации пациентов, страдающих деменцией и умеренным когнитивным расстройством [12–18]. Значительное улучшение когнитивных функций при применении Танакана® отмечено также у психически здоровых пожилых пациентов.

В экспериментальных работах доказано наличие стресспротективного эффекта Танакана®. Так, использова-

ние препарата приводило к замедлению формирования эффектов заученной беспомощности, улучшению приема новой пищи в непривычных условиях на модели эмоциональной гипофагии у животных, а также к смягчению у них выраженности других поведенческих признаков стрессового состояния. Сходные результаты были получены при применении анксиолитических препаратов. Кроме того, в эксперименте показано, что на фоне приема танакана уменьшалось количество ошибок при заучивании новой информации в стрессовой ситуации, снижался усиленный в этих условиях выброс адреналина, норадреналина и кортизола. Длительное применение препарата способствовало уменьшению базальной секреции кортизола и кортикотропин-высвобождающего гормона. Эти исследования [19–23] показали, что Танакан® регулирует систему гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, активизированную при стрессовых состояниях, провоцирующих, в частности, неврастению.

Начиная с 90-х годов в отечественной медицине Танакан® является признанным препаратом для лечения астенических расстройств [10, 24], несмотря на отсутствие утвержденных показаний. В частности, установлена его высокая эффективность как при соматогенной астении, так и при неврастении. Отмечено также, что эффективность препарата при гипостеническом варианте неврастения, сопровождающемся выраженной усталостью, заметно выше, чем при гиперстеническом, характеризующемся эмоциональной лабильностью, раздражительностью и вегетативной неустойчивостью. Наличие симптомов тревоги и вегетативной лабильности при астенических расстройствах может негативно сказываться на эффекте препарата у некоторых пациентов, вызывая клинические проявления гиперстимуляции в виде усиления возбуждения, напряжения, нарушений ночного сна. В других случаях, преимущественно у пациентов с преморбидной психофизиологической стабильностью, отмечается быстрая положительная динамика астенического синдрома, включая возбудимость и эмоциональную лабильность [10].

В связи с этим проблема гетерогенности неврастения, имеющая давнюю историю, представляет большой интерес в плане выбора дифференцированной тактики лечения, в частности эффективного применения Танакана®. Перспективным является возможный стресспротективный эффект препарата, доказанный в эксперименте и позволяющий применять его для профилактики широкого круга расстройств, связанных со стрессовыми факторами, включая неврастению. Однако данное действие Танакана® нуждается в тщательном проспективном исследовании с учетом аффективной разнородности имеющихся у больных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов В.М. Малая психиатрия. Психогении — неврозы (лекция). Психиатр и психофармакотер 2011;1:5–10.
2. Costa e Silva J.A., De Girolamo G. Neurasthenia: history of a concept. In: Psychological disorders in general medical setting. N. Sartorius, D. Goldberg, G. de Girolamo, J. Costa e Silva, Y. Lecrubier, and U. Wittchen (eds.). Bern: Hogrefe and Huber, 1990;69–81.
3. Goering L. Russian nervousness: Neurasthenia and national identity in nineteenth-century Russia. J Hist Med 2003;47:23–46.
4. Ковалевский П.И. Психиатрические эскизы из истории. В двух томах. М.: Терра, 1995;554 с.
5. Ковалевский П.И. Folie du doute. Архив психиатрии, неврологии и судебной психопатологии 1886;36–57.
6. Sicherman B. The uses of a diagnosis: doctors, patients and neurasthenia. J Hist Med 1997;32:33–54.
7. Merikangas K., Angst J. Neurasthenia in a longitudinal cohort study of young adults. Psychol Med 1994;24:1013–24.
8. Üstün T.B. and Sartorius N. Mental illness in general health care: an international study. Chichester: Wiley, 1995.
9. World Health Organization. The ICD-10

classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO, 1992.

10. Краснов В.Н., Вельтишев Д.Ю. Неврастения как вариант астенического синдрома: фармакотерапевтический анализ на модели терапии танаканом. Журн неврол и психиатр 1999;99(7):37–40.

11. Вельтишев Д.Ю. Аффективная модель стрессовых расстройств: психическая травма, ядерный аффект и депрессивный спектр. Соц и клин психиатр 2006;16(3):104–9.

12. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002;4.

13. Cieza A., Maier P., Poeppel E. Effects of Ginkgo biloba on mental functioning in healthy volunteers. Arch Med Res 2003;34:373–81.

14. Eckmann F., Schlag H. Kontrollierte Doppelblind-Studie zum Wirksamkeitsnachweis von Tebonin forte bei Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz. Fortschr Med 1982;100:1474–8.

15. Hoerr R. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): effects of EGb 761. Pharmacopsychiatry 2003;36(Suppl. 1): S56–S61.

16. Le Bars P.L., Katz M.M., Berman N. et al. North American EGb Study Group. A placebocontrolled, double-blind randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. J Am Med Assoc 1997;278:1327–32.

17. Mix J.A., Crews W.D. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. Hum Psychopharm Clin Exp 2002;17:267–77.

18. Oken B.S., Storzbach D.M., Kaye J.A. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. Arch Neurol 1998;55:1409–15.

19. Jezova D., Duncko R., Lissanova M. et al. Reduction of rise in blood pressure and cortisol release during stress by Ginkgo biloba extract (EGb 761) in healthy volunteers. J Physiol Pharmacol 2002;53:337–48.

20. Marcilhac A., Dakine N., Bourhim N. et al. Effect of chronic administration of Ginkgo biloba extract or ginkgolide on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the rat. Life Sci 1998;62:2329–40.

21. Porsolt R.D., Martin P., Fromage S. et al. Anti-stress effects of EGb 761 in rodent models. In: Y. Cristen, J. Costentin, M. Lacour (eds). Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the central nervous system. Elsevier, 1992;135–45.

22. Rapin J.R., Lamproglou I., Drieu K. Demonstration of the «anti-stress» activity of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) using a discrimination learning task. Gen Pharmacol 1994;25:1009–16.

23. Ward C.P., Redd K., Williams B.M. et al. Ginkgo biloba extract: cognitive enhancer of antistress buffer. Pharmacol Biochem Behav 2002;72:913–22.

24. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др. Влияние танакана на психофизиологическое состояние больных с астеническими расстройствами. Экспер клин психофармакол 2002;1:22–8.

Д.Ю. Вельтищев

Московский НИИ психиатрии Росздрава

Возможности применения препарата Танакан® в терапии генерализованного тревожного синдрома

Possibilities of using Tanakan® in therapy for generalized anxiety syndrome

D. Yu. Veltishchev

Moscow Research Institute of Psychiatry, Russian Agency for Health Care

The review considers the treatment of anxiety disorders (generalized anxiety and the anxious variant of adaptation disorders) with Tanakan® that is a standardized ginkgo biloba extract. The successful use of the drug in moderate anxiety states in elderly patients having cognitive disorders of cerebrovascular nature is now beyond question. However, the pronounced stimulating effect of Tanakan® requires that caution should be exercised when giving it in anxiety syndrome.

Key words: anxiety disorders, adaptation disorders, ginkgo biloba, Tanakan, elderly patients.

Dmitry Yuryevich Veltishchev: dvelt@zebra.ru

Тревожные расстройства, характеризующиеся выраженным и продолжительным ответом на психотравмирующие обстоятельства, являются одной из наиболее частых причин обращения пациентов за помощью, не только к пси-

хиатру, но и к врачам других специальностей. Распространенность тревожных расстройств в первичной медицинской практике составляет от 2,5 до 19% [1, 2], при этом наиболее частым диагнозом является генерализованное тревожное

расстройство (ГТР), выявляемое в первичной практике в 10,3% [1], а в течение жизни — у 4—7% населения [3]. Наиболее высокая распространенность ГТР, достигающая 33%, отмечена у амбулаторных пациентов клиник общего профиля [2]. Специфика симптомов и особенности динамики данного расстройства недостаточно изучены, поэтому критерии ГТР в настоящее время исследуются и совершенствуются.

Другим расстройством, проявляющимся генерализованным тревожным синдромом, является тревожный вариант расстройств адаптации (ТВРА) [4, 5]. Его распространенность в качестве единственного диагноза составляет 7,7% в клинике общего профиля, в других 4,2% случаев ТВРА сопутствует другим психическим расстройствам, диагностированным в соответствии с критериями МКБ [5]. В первичной медицинской практике ТВРА встречается лишь у 1% всех пациентов поликлиники, у 4,5% пациентов, имеющих психологические проблемы, и у 9,2% больных данным синдромом сопутствует другим психическим расстройствам [6].

Следует отметить, что тревожный синдром различной выраженности нередко встречается у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией [7—9]. В таких случаях тревога может быть следствием когнитивного нарушения в связи с социальной дезадаптацией, являющейся хроническим стрессовым фактором для многих пациентов. Связь когнитивных и тревожных нарушений во многом объясняет высокую распространенность тревожных расстройств среди пациентов неврологических клиник.

В лечении ГТР, как правило, применяют как психотерапию (чаще когнитивно-поведенческую), так и фармакотерапию: бензодиазепиновые транквилизаторы, прегабалин, буспирон и антидепрессанты из групп ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, а также селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [3, 10]. Бензодиазепины обладают преимуществом по скорости анксиолитического эффекта, однако многочисленные побочные эффекты ограничивают их длительное применение. К негативным эффектам относят выраженную седацию, психомоторную заторможенность, когнитивные нарушения, а также быстрое формирование физической зависимости с выраженным эффектом отмены, наблюдающимся даже при сравнительно кратковременном применении. Следует отметить, что большинство препаратов, обладающих седативным эффектом, рекомендуемых для лечения ГТР, могут негативно влиять на социальную адаптацию амбулаторных пациентов, ухудшая когнитивные функции. В исследовании проводимой врачами общей практики терапии ТВРА [6] было показано, что в 90% случаев применяли нефармакологические методы, которые у 74% больных сочетали с лекарственным лечением. Наиболее часто использовали анксиолитические препараты (60%), затем — антидепрессанты (11%) и гипнотические средства (8%).

Кроме того, пациенты общей медицинской практики, страдающие тревожными расстройствами, нередко применяют фитотерапию. В исследовании P. Roy-Vugne [11] отмечено достаточно частое (11%) ее применение пациентами первичной медицинской практики, страдающими тревожными и депрессивными расстройствами, а также основным, но умеренно выраженным хроническим соматическим заболеванием. Данная группа пациентов имела в среднем высокий образовательный уровень и повышенные показатели нейротизма. При этом более трети всех пациентов продолжали прием психотропных препаратов и около половины из

них — в достаточных терапевтических дозах. Исследование показало, что при наличии тревожных и депрессивных расстройств пациенты чаще всего использовали препараты, содержащие экстракты зверобоя, женьшеня, кава-кава, валерианы и гинкго билоба.

Препарат Танакан® (стандартизированный экстракт гинкго билоба — Egb 761) зарегистрирован во многих странах для лечения когнитивных нарушений. В многочисленных исследованиях показана высокая эффективность препарата, проявляющаяся улучшением когнитивных функций, повседневной активности и социальной адаптации пациентов, страдающих деменцией [12—14]. Значительное улучшение когнитивных функций при применении Танакана® отмечено также у психически здоровых пожилых пациентов [13, 15]. Помимо положительного влияния на когнитивные функции, исследования подтвердили анксиолитическое действие препарата у больных с когнитивными нарушениями, связанными с цереброваскулярной патологией [16, 17].

В экспериментальных работах доказано наличие стресс-протективного и анксиолитикоподобного эффекта EGb 761. В исследованиях, проведенных на животных, назначение препарата приводило к замедлению формирования эффектов заученной беспомощности, улучшению возможности приема новой пищи в непривычных условиях на модели эмоциональной гипофагии, а также способствовало смягчению выраженности других поведенческих признаков стрессовой тревоги. Сходные результаты были получены при применении анксиолитических препаратов [18, 19]. Кроме того, в экспериментальном исследовании [20] было показано, что на фоне приема EGb 761 снижалось количество ошибок при заучивании новой информации в стрессовой ситуации, а также снижался усиленный в этих условиях выброс адреналина, норадреналина и кортизола. Длительное применение препарата приводило к снижению базальной секреции кортизола и кортикотропин-высвобождающего гормона [21]. Эти исследования показали, что EGb 761 регулирует систему гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников, активизированную в стрессовых состояниях, что, как известно, может приводить к развитию тревожных и депрессивных расстройств [22]. В связи с этим значимым являлся также эффект, направленный на смягчение выброса кортикотропин-высвобождающего гормона, гиперпродукция которого наблюдается при тревожных расстройствах [23]. В экспериментальных исследованиях эффектов экстракта гинкго билоба среди добровольцев [24] было показано, что однократный прием препарата в дозе 120 мг предотвращал повышение систолического и диастолического артериального давления в стрессовом состоянии, не влияя на частоту сердечных сокращений. Кроме того, препарат уменьшал выброс кортизола, усиленный в стрессовых состояниях. Следует заметить, что экспериментальные исследования концентрировались на изучении влияния препарата на проявления нормальных стрессовых состояний, подтверждая его протективное действие. Однако этот эффект не может служить обоснованием для применения Танакана® при патологических острых стрессовых реакциях, сопровождающихся страхом, диссоциативно-шоковой симптоматикой и психомоторным возбуждением, требующих в первую очередь применения седативной терапии.

В связи с этим исследования эффективности Танакана® при непсихотических генерализованных тревожных син-

дромах — ГТР и ТВРА — представляют наибольший интерес. В частности, плацебоконтролируемое исследование эффективности EGb 761 проводилось в течение 4-недельного курса лечения у 107 пациентов с ГТР и ТВРА [25]. Препарат назначали в дозах 240 и 480 мг/сут. Независимо от диагноза авторы выявили положительное влияние на выраженность тревоги, определяемой по Шкале тревоги Гамильтона (снижение на 12,1 и 14,3 пункта шкалы соответственно) при сравнении с плацебо. Значимое улучшение отмечено также в соответствии с оценкой тревоги по Шкале напряжения и агрессии Эрлангена. Уменьшение выраженности психопатологической симптоматики происходило параллельно снижению интенсивности и числа соматических симптомов тревоги. Авторы отметили наилучший эффект более высокой дозы EGb 761 (480 мг). Отмеченная положительная динамика в какой-то мере была сопоставима с таковой при применении 5 мг оксазепам, 3 мг бромзапем и 300 мг экстракта кава-кава, назначаемых при непсихотических тревожных расстройствах в течение 4 нед [26]. Сходные результаты получены при лечении генерализованных тревожных расстройств лоразепамом. В данном исследовании эффект лоразепама оказался быстрым, но нестойким, снижаясь к концу курса. При исследовании эффективности EGb 761 динамика редукции тревоги была иная: отмечено сходное снижение выраженности симптоматики при применении препарата и плацебо на 1-й неделе лечения и существенное улучшение на отставленных этапах, достигающее максимума к концу курса. Авторы отмечали, что сходные результаты при лечении ГТР с отставленным положительным эффектом, оцениваемым в соответствии с уменьшением выраженности тревоги по Шкале тревоги Гамильтона, были получены и при лечении антидепрессантами венлафаксином и сертралином [27, 28].

В отечественной медицинской практике Танакан® является признанным препаратом, используемым для лечения астенических расстройств [29—31]. В частности, было показано, что его эффективность при гипостеническом варианте астении, сопровождающемся выраженной усталостью, заметно выше, чем при гиперстеническом, характеризующемся ситуационно обусловленной эмоциональной лабильностью с тревожными реакциями и вегетативной неустойчивостью [30]. Наличие симптомов тревоги и вегетативной лабильности при астенических расстройствах может негативно сказываться на эффекте препарата у некоторых пациентов,

вызывая клинические эффекты гиперстимуляции в виде усиления возбуждения, напряженности, нарушений ночного сна. В других случаях, преимущественно у пациентов с преморбидной психофизиологической стабильностью, отмечается достаточно быстрая положительная динамика как астенического синдрома, так и симптомов тревоги.

В связи с этим, проблема патогенетической гетерогенности тревожных расстройств представляет наибольший интерес в плане выбора дифференцированной тактики лечения и эффективного применения препарата Танакан®.

Актуальность этой проблемы объясняется тем, что для лечения ГТР рекомендованы препараты с различными, порой противоположными, фармакологическими и клиническими эффектами. В настоящее время прослеживаются отчетливые различия отдельных вариантов тревожных синдромов, выделяемых в зависимости от типа течения тревожных состояний: кратковременное, ситуационно обусловленное расстройство; хроническое, порой многолетнее течение ГТР; тревога, спаянная с личностью (в частности, в виде тревожного типа темперамента, предложенного Akiskal [32]). Нередко встречается также ГТР, имеющее рекуррентное течение с наличием «светлых» промежутков [33]. Однако данные находки пока еще не имеют существенного значения для выбора терапевтической тактики. Гораздо меньше внимания уделялось психопатологической гетерогенности тревоги, обусловленной личностными характеристиками. Именно это направление представляется наиболее перспективным, обеспечивающим связь психопатологической и клинико-психологической диагностики и дифференцированной терапевтической тактики тревожных расстройств.

Таким образом, вопрос эффективности Танакана® при генерализованном тревожном синдроме остается недостаточно изученным. В настоящее время не вызывает сомнений успешное применение препарата при умеренно выраженных тревожных состояниях у пожилых пациентов, имеющих когнитивные нарушения цереброваскулярной природы. Однако выраженный стимулирующий эффект Танакана® требует осторожности в его назначении при тревожном синдроме: в частности, малых начальных суточных доз с постепенным их увеличением при отсутствии признаков усиления тревоги. В связи с этим актуальной проблемой остается выделение психопатологических признаков тревожного синдрома, определяющих положительный прогноз лечения с применением препарата Танакан®.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anseau M., Dierick M., Buntinx F. et al. High prevalence of mental disorders in primary care. *J Affect Dis* 2004;78:49—55.
2. Sansone R.A., Hendricks C.M., Gaither G.A. Prevalence of anxiety symptoms among a sample of outpatients in an internal medicine clinic: a pilot study. *Depress Anx* 2004;19:133—6.
3. Allgulander C., Bandelow B., Hollander E. et al. World Council of Anxiety. WCA recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Spectrums* 2003;8(Suppl. 1):53—61.
4. Вельгичев Д.Ю. Диагностика и фармакотерапия тревожного варианта расстройств адаптации. *Врач* 2009;5:67—70.
5. Strain J.J., Smith G.C., Hammer J.S. et al. Adjustment disorder: a multisite study of its utilization and interventions in the consultation-liaison psychiatry setting. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;20:139—49.
6. Semaan W., Hergueta T., Bloch J. et al. Etude transversale de la prevalence du trouble de l'adaptation avec anxierter en merdecine gernerale [Cross-sectional study of the prevalence of adjustment disorder with anxiety in general practice]. *L'Encerphale* 2001;27:238—44.
7. Chan D.C., Kasper J.D., Black B.S., Rabins P.V. Prevalence and correlates of behavioral and psychiatric symptoms in community-dwelling elders with dementia or mild cognitive impairment: the Memory and Medical Care Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:174—82.
8. Forsell Y., Palmer K., Fratiglioni L. Psychiatric symptoms/syndromes in elderly persons with mild cognitive impairment. Data from a cross-sectional study. *Acta Neurol Scand* 2003;107(Suppl. 179):25—8.
9. Lyketsos C.G., Lopez O., Jones B. et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. Results from the cardiovascular health study. *J Am Med Assoc* 2002;288:1475—83.
10. Montgomery S.A. Pregabalin for the treatment of GAD. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(15):2139—54.

11. Roy-Byrne P.P., Bysritsky A., Russo J. et al. Use of herbal medicine in primary care patients with mood and anxiety disorders. *Psychosomatics* 2005;46:117—22.
12. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4.
13. Le Bars P.L., Katz M.M., Berman N. et al. North American EGb Study Group. A placebo-controlled, double-blind randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *J Am Med Assoc* 1997;278:1327—32.
14. Oken B.S., Storzbach D.M., Kaye J.A. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1409—15.
15. Mix J.A., Crews W.D. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Human Psychopharm Clin Exp* 2002;17:267—77.
16. Eckmann F., Schlag H. Kontrollierte Doppelblind-Studie zum Wirksamkeitsnachweis von Tebonin forte bei Patienten mit zerebrovaskulaer Insuffizienz. *Fortschritte Med* 1982;100:1474—8.
17. Hoerr R. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): effects of EGb 761. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(Suppl. 1):S56—S61.
18. Porsolt R.D., Martin P., Fromage S. et al. Anti-stress effects of EGb 761 in rodent models. In: Y. Cristen, J. Costentin, M. Lacour (eds). *Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the central nervous system*. Elsevier, 1992;135—45.
19. Ward C.P., Redd K., Williams B.M. et al. Ginkgo biloba extract: cognitive enhancer of antistress buffer. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;72:913—22.
20. Rapin J.R., Lamproglou I., Drieu K. Demonstration of the «anti-stress» activity of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) using a discrimination learning task. *Gen Pharmacol* 1994;25:1009—16.
21. Marcilhac A., Dakine N., Bourhim N. et al. Effect of chronic administration of Ginkgo biloba extract or ginkgolide on the hypothalamic—pituitary—adrenal axis in the rat. *Life Sci* 1998;62:2329—40.
22. Stroehle A., Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(Suppl. 3):S207—14.
23. Holsboer F. CRHR1 antagonists as novel treatment strategies. *CNS Spectrums* 2001;6:590—4.
24. Jezova D., Duncko R., Lassanova M. et al. Reduction of rise in blood pressure and cortisol release during stress by Ginkgo biloba extract (EGb 761) in healthy volunteers. *J Physiol Pharmacol* 2002;53:337—48.
25. Woelk H., Arnoldt K.H., Kieser M., Hoerr R. Ginkgo biloba special extract in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res* 2007;41:472—80.
26. Woelk H., Kapoula O., Lehl S. et al. Behandlung von Angst-Patienten. Doppelblindstudie: Kava-Spezialextrakt versus Benzodiazepine. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1993;69:271—7.
27. Allgulander C., Dahl A.A., Austin C. et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psych* 2004;161:1642—9.
28. Meoni P., Hackett D., Lader M. Pooled analysis of venlafaxine XR efficacy on somatic and psychic symptoms of anxiety in patients with generalized anxiety disorder. *Depress Anx* 2004;19:127—32.
29. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М., 2000;496.
30. Краснов В.Н., Вельтишев Д.Ю. Неврастения как вариант астенического синдрома: фармакотерапевтический анализ на модели терапии танаканом. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 1999;99(7):37—40.
31. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др. Влияние танакана на психофизиологическое состояние больных с астеническими расстройствами. *Экспер клин психофармакол* 2002;1:22—8.
32. Akiskal H.S. Toward a definition of generalized anxiety disorder as an anxious temperament type. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(Suppl. 3):66—73.
33. Angst J., Gamma A., Bienvenu O. et al. Varying temporal criteria for generalized anxiety disorder: prevalence and clinical characteristics in a young age cohort. *Psychol Med* 2006;36(9):1283—92.
34. Cieza A., Maier P., Poeppel E. Effects of Ginkgo biloba on mental functioning in healthy volunteers. *Arch Med Res* 2003;34:373—81.
35. de Jonghe F., Swinkels J., Tuynman-Qua H. A comparative study of suriclone, lorazepam and placebo in anxiety disorder. *Pharmacopsychiatry* 1989;22:266—71.

Танакан — мультимодальный цитопротектор для общемедицинской практики

М.В. НАПРИЕНКО¹, Р.Г. ЕСИН^{2, 3*}, Э.Р. МУХАМЕТОВА³, О.Р. ЕСИН³, Л.В. СМЕКАЛКИНА¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. Сеченова», Москва; ²ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань; ³ФГАОУ ВПО «Казанский федеральный университет», Казань, Россия

Tanakan as a multimodal cytoprotective factor in general medicine

M.V. NAPRIENKO, R.G. ESIN, E.R. MUKHAMETOVA, O.R. ESIN, L.V. SMEKALKINA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; Kazan State Medical Academy, Kazan; Kazan Federal University, Kazan, Russia

Представлены современные данные о механизмах действия стандартизированного экстракта гинкго билоба EGb761 (танакан): влияние на апоптоз, нейропластичность, гемореологию, подавление амилоидогенеза и индуцированного им воспаления, активация протеосом при болезнях конформации. Современные экспериментальные и клинические данные позволяют использовать EGb761 (танакан) как высокоэффективный цитопротектор при когнитивных нарушениях различного генеза, сосудистых заболеваниях (в процессе реабилитации и как препарат, способный снижать объем повреждения мозга при инсульте). Важным клиническим эффектом является влияние танакана на тревогу и депрессию у пациентов с когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: EGb761, танакан, апоптоз, инсульт, когнитивные нарушения, нейропластичность, болезнь Альцгеймера, болезни конформации.

The first section of the review provides recent results regarding the mechanism of the action of a standardized extract of ginkgo biloba leaves EGb761 (tanakan), its effects on apoptosis, neuroplasticity, hemorheology, inhibition of the amyloid genesis and inflammatory response it cause, activation of proteasomes in conformational diseases. Current experimental and clinical results suggest that EGb761 (tanakan) is a high-effective cytoprotective agent in cognitive disorders of various genesis, cardiovascular diseases (in the process of rehabilitation and as a medicine capable to reduce the volume of brain damage in stroke). The effect of tanakan on anxiety and depression in patients with cognitive impairment should be considered as clinically significant.

Keywords: EGb761, tanakan, apoptosis, stroke, cognitive disorders, neuroplasticity, Alzheimer's disease, conformational diseases.

Гинкго двулопастный (ginkgo biloba) — реликтовое растение, единственный сохранившийся представитель класса «гинкговые» из существовавших ранее нескольких десятков видов. В диком виде произрастает на востоке Китая. Гинкго является старейшим из сохранившихся видов деревьев — ему около 300 млн лет. Препараты, полученные из листьев растения гинкго билоба, на протяжении нескольких тысяч лет используются в традиционной медицине Китая и Японии. Удивительные свойства растения, его способность противостоять природным неблагоприятным факторам явились одной из причин того, что это дерево стало одним из символов Токио.

Следует отметить, что на современном международном фармацевтическом рынке присутствует несколько десятков препаратов, изготавливаемых из листьев гинкго билоба как в виде лекарственных форм, так и пищевых добавок, витаминных комплексов, чаев, гелей, мазей и др. Только на российском рынке представлено более 10 препаратов гинкго. Весьма важно знать, что листья гинкго кроме биологически активных протективных ингредиент-

тов (о которых речь пойдет ниже) содержат и токсичные гинкголиевые кислоты, минимально допустимые концентрации которых могут выдерживаться не во всех препаратах. Наиболее изученным и безопасным является стандартизированный экстракт — EGb761 (танакан), производимый уже более 40 лет, изучением лекарственных свойств которого занимаются известные медицинские школы Европы, Азии и Америки. Весьма популярным маркетинговым приемом является перенос доказанной эффективности и безопасности одного препарата на все другие, имеющие то же самое исходное сырье. Для специалистов важно знать, что производство EGb761 является патентованным 27-ступенчатым процессом экстрагирования всех компонентов листьев гинкго, последующей очистки от балластных компонентов и токсинов, концентрации биологически активных компонентов, что делает субстрат уникальным по эффективности и безопасности лекарственным средством.

История современного изучения механизмов действия EGb761 насчитывает несколько десятилетий, коли-

чество проведенных исследований и накопленного материала весьма велико, поэтому авторы изложили в основном материалы последних пяти лет, не исключая, разумеется, ключевые данные и более раннего периода.

Известно, что одним из механизмов гибели клеток является апоптоз, ускорять который могут различные факторы. Суммируя накопленные к сегодняшнему дню данные о механизмах действия компонентов EGb761, полученные с использованием уникальных методов гистологии, гистохимии, ДНК-диагностики, иммуоферментного анализа в лабораториях разных стран, можно констатировать факт действительно полимодального цитопротективного антиапоптозного эффекта экстракта [1]. Действие EGb761: угнетение апоптоза и лигандов апоптоза (Fas mRNA), стабилизация трансмембранного потенциала митохондрий, активация метаболизма, увеличение концентрации антиапоптотического Bcl-2-протеина, предупреждение фрагментации ДНК, угнетение продукции цитокинов, включая ФНО α , ИЛ-2, ИЛ-4, интерферон-гамма, активность в качестве «ловушки» свободных радикалов, активизация компонентов антиоксидантной защиты (митохондриальная супероксиддисмутаза, гамма-глутамилцистеинсинтаза, глутатионтрансфераза, НАДФ-дегидрогеназа), усиление индукции транскрипционного фактора, регулирующего экспрессию антиоксидантных белков, активация генов, кодирующих белки, определяющие чувствительность клеток к инсулину.

Нейропластичность можно определить как способность синапсов подвергаться структурной адаптации при функциональных запросах или дисфункции [2, 3]. EGb761 в преclinical исследованиях показал способность влиять почти на все аспекты улучшения нейропластичности (длительная потенция, плотность спинальных нейронов, нейритогенез и нейрогенез). По мнению авторов исследований, из трех фракций EGb761 (гинголиды, флавоноиды, билобалиды) наиболее активными в отношении нейропластичности являются флавоноиды, особенно агликон изораментин [4].

Когнитивные нарушения

К когнитивным относят наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляются процессы познания и взаимодействия с окружающим миром. Это прежде всего память, внимание, а также гнозис, мышление, речь и праксис. Среди основных причин, обуславливающих возникновение когнитивных расстройств, выделяют нейродегенеративные, сосудистые заболевания, смешанные сосудисто-дегенеративные расстройства, дисметаболические нарушения, нейроинфекции, демиелинизирующие заболевания, черепно-мозговые травмы, опухоли, а также ликвородинамические нарушения [5].

Доказано, что EGb761 эффективен в лечении широкого спектра нарушений функций головного мозга — от нейродинамических до дегенеративных, сосудистых и смешанных заболеваний. Основные эффекты связаны с улучшением мозговой циркуляции, активацией функции митохондрий и защитой нервной ткани путем нейропротекции [6].

Как известно, болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется внеклеточным накоплением бета-амилоида и воспалением микроглии. На трансгенных мышах линии TgCRND8 с гиперэкспрессией белка-предшественника

амилоида исследовали противовоспалительный эффект и механизмы этого эффекта EGb761. Препарат давался с кормом в течение 2—5 месяцев, концентрация препарата в плазме крови поддерживалась аналогично таковой у людей, принимающих препарат в дозе 240 мг в день. Пятимесячный курс лечения значительно улучшал когнитивные функции мышей, определяемые тестом Barnes Maze, снижал потери синаптических белков (PSD-95, Munc18-1, SNAP25), подавлял микроглиальное воспаление. Также снижалась секреция клетками микроглии провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β), подавлялись микроглиальные аутофаги. Двухмесячное лечение не оказало статистически значимого эффекта, более того, EGb761 активировал микроглиальные макрофаги. Дополнительно было обнаружено, что EGb761 снижал амилоидогенез за счет ингибирования бета-секретазы и агрегации бета-амилоида [7]. В другом исследовании [8] подтверждено, что катехины и процианидин, являющиеся одними из действующих компонентов EGb761, обладают способностью ингибировать агрегацию амилоида А-бета и дестабилизировать сформированные фибриллы. Проводилось исследование изолированных компонентов EGb761, которое показало способность отдельных его компонентов ингибировать агрегацию амилоида А-бета. Установлено, что наибольшей активностью в этом плане обладают флавоноиды 1, 3 и 4 [9].

Учитывая известные цитопротективные свойства EGb761, авторы другого исследования [10] предположили его возможную эффективность при так называемых болезнях конформации, ключевым моментом которых являются нарушения третичной и четвертичной структуры клеточного белка с образованием внутриклеточных депозитов. Утилизация таких аномальных молекул происходит в протеосомах клетки, активность которых может быть снижена. Исследована эффективность EGb761 на клеточной модели болезни Гентингтона с экспрессией патологического варианта полиглутаминового протеина (polyQ protein). Показано, что EGb761 действует на эти клетки двояко: повышает активность протеосом и индуцирует более эффективную деградацию агрегатов протеина. Это исследование демонстрирует новый механизм нейропротективного действия EGb761, заключающийся в способности активизировать протеосомы и дезагрегацию депозитов белка, что может быть полезным при лечении нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит нарушение гомеостаза белков.

Новые факты о старении мозга были получены в двух проспективных когортных исследованиях, которые показали, что нейробиологические изменения в мозге начинаются с 27 лет [11], отчетливое когнитивное снижение наблюдается с 37-летнего возраста. При этом если когнитивные изменения у мужчин и женщин в возрасте до 50 лет были сходными, то после 60 лет процент выраженности изменений был выше в мужской группе [12]. Интересные результаты получены в проспективном 20-летнем исследовании 3612 недементных участников 65 лет и старше, 589 из которых когда-либо принимали EGb761, 149 человек — пирacetам, остальные не принимали ни тот, ни другой препарат [13]. Когнитивное снижение отмечалось реже в группе принимавших EGb761, чем в группе его не принимавших. Авторы делают вывод, что это специфический эффект EGb761, так как он не наблюдался при приеме пирacetам.

Интересные результаты фармакоэкономического анализа приводят австрийские исследователи [14]. Ими был проведен метаанализ повседневной активности 1201 пациента с деменцией, получавших EGb761 или плацебо в течение 22—24 нед по двойному слепому методу. Рассчитывалась задержка прогрессирования нарушений повседневной активности. Оценивались также все расходы на лечение пациента, включая стоимость лекарств, расходы на врача, государственные субсидии и расходы на сиделку. Были сравнены данные из кохрановской базы, касающейся шкалы общего клинического впечатления по ингибиторам холинэстеразы с соответствующими данными этого исследования EGb761. Лечение EGb761 привело к задержке ухудшения по шкале повседневной активности на 22,3 мес по сравнению с плацебо. Суммарная экономия при лечении EGb761 составила от 3692 до 29 577 EUR, в основном за счет замедления прогрессирования заболевания до возникновения необходимости в дополнительных расходах на сиделку. По предварительным расчетам, применение ингибиторов холинэстеразы требует больших расходов на лечение.

В монографии A. Faroouqi [15] (кафедра молекулярной и клеточной биохимии университета Огайо), посвященной гинкго билоба [15], описаны эффекты препарата в неврологической практике: улучшение памяти, концентрации внимания, снижение проявлений астении за счет вырабатываемого компонентами препарата специфического антагониста к фактору активации тромбоцитов, эндогенным медиаторам воспаления и ноцицепции; расширение кровеносных сосудов, активизация высвобождения эндотелийрелаксирующего фактора и простагличина из эндотелиальных клеток сосудов, снижение активации тромбоцитов.

Среди биоактивных препаратов EGb761 является наиболее интенсивно клинически изучаемым растительным средством. Цель при этом — определение возможностей лечения когнитивного снижения, деменции и БА. Несмотря на то, что в течение последних 3 лет некоторые из выполненных метаанализов давали отрицательные результаты по поводу возможности профилактики БА, другие рандомизированные контролируемые исследования деменции при БА и легких когнитивных нарушений (включая пациентов с нейропсихиатрическими симптомами) подтвердили положительную роль EGb761 при когнитивных нарушениях и деменции. Безопасность и переносимость EGb761 являются исключительными при всех дозировках. Анализ в подгруппах пациентов показал клиническую эффективность EGb761 в основном при дозировке 240 мг в день и также подтвердил снижение тревожных и депрессивных проявлений в подгруппе пациентов с БА [16].

В метаанализе, проведенном R. Kaschel [17], сделан анализ 29 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению влияния EGb761 на когнитивные процессы при легких когнитивных расстройствах, депрессии, рассеянном склерозе у молодых и пожилых людей. Получены доказательства того, что длительное введение препарата улучшает внимание, работоспособность и долгосрочную память при усвоении вербальной и невербальной информации. Один из последних метаанализов рандомизированных контролируемых исследований показал эффективность EGb 761 в лечении разных видов деменции у пациентов старше 60 лет [18].

Еще один метаанализ исследований был проведен для уточнения эффективности EGb761 при деменции. Из 15 рандомизированных контролируемых исследований 7 удовлетворяли критериям включения в метаанализ. В этих исследованиях пациенты получали 120—240 мг в день EGb761 или плацебо. Эффективность оценивалась по валидизированным рейтинговым шкалам когнитивных нарушений, функциональной активности (повседневная активность) и общего клинического впечатления. Проанализированы данные 2625 амбулаторных пациентов. Статистически значимые отличия в группе терапии EGb761 от группы плацебо получены по когнитивным шкалам, шкалам повседневной активности и общего клинического впечатления. Статистически высокосignимые отличия выявлены у пациентов с деменцией и нейропсихиатрическими симптомами (тревога и депрессия). Побочные эффекты и частота преждевременного прекращения лечения в подгруппах не отличались [19].

Еще один метаанализ данных по кохрановской и другим релевантным базам данных (на март 2014 г.) об эффективности EGb761 в лечении деменции и возможных побочных эффектах был проведен группой ученых медицинских школ США и Китая [20]; 9 исследований соответствовали необходимым критериям. Эти исследования продолжались 22—26 нед и включали 2561 пациента. По результатам метаанализа результаты лечения пациентов, принимавших EGb761, были лучше, чем в группе плацебо (когнитивные шкалы, повседневная активность), а по шкале общего клинического впечатления — статистически значимо превосходили плацебо. В подгруппе пациентов с нейропсихиатрическими симптомами (тревога и депрессия) прием EGb761 оказал статистически значимое влияние на улучшение когнитивных функций, повседневной активности и оценки по шкале общего клинического впечатления. В подгруппе пациентов с диагностированной БА результаты значимо не отличались от общегрупповых. Переносимость препарата была хорошей, серьезных побочных эффектов не отмечено. Авторы сделали заключение о том, что EGb761 в дозе 240 мг в день может стабилизировать или замедлять снижение когнитивных функций, повседневной активности, поведенческих нарушений и общей оценки после 22—26 нед приема при когнитивных нарушениях или деменции, особенно у пациентов с нейропсихиатрическими симптомами.

Исследования GINDEM-NP, GOTADAY и GOT-IT показали, что доза 240 мг в день EGb761 достоверно эффективнее, чем плацебо, снижает выраженность нейропсихиатрических симптомов, улучшает когнитивные функции, повседневную активность и качество жизни у пациентов с мягкой и умеренной деменцией. Комбинация EGb761 с донепезилом (10 мг в день) оказалась более эффективной, чем монотерапия указанными препаратами. Перекрестное сравнение исследований различных противодементных препаратов позволило автору заключить, что EGb761 по меньшей мере так же эффективен, как мемантин, галантамин и донепезил [21].

Положительный опыт применения EGb761 при когнитивном снижении у больных с хроническим сосудистым поражением головного мозга получен отечественными исследователями. В открытом многоцентровом исследовании 108 пациентов среднего и пожилого возраста с начальными стадиями сосудистой мозговой недостаточности получали EGb761 по 120 мг в день в течение 90 дней.

Оценивались выраженность субъективной и объективной неврологической симптоматики, степень когнитивных и поведенческих нарушений [22]. В результате проведенного лечения увеличился объем запоминания и воспроизведения информации, улучшились концентрация и устойчивость внимания, положительная динамика касалась ассоциативных процессов и психомоторных функций. Также отмечено улучшение самочувствия в виде уменьшения частоты и выраженности головной боли, головокружения, шума в голове, восстановление структуры сна.

В обзоре, посвященном профилактике когнитивных нарушений у пожилых пациентов с применением танакана [23], было высказано суждение о том, что профилактический эффект препарата связан с его влиянием на сосудистые факторы риска когнитивных расстройств. Обобщенные данные позволили определить предикторы эффективности применения препарата, а именно: мужской пол, наличие артериальной гипертензии и ожирение.

Цереброваскулярные заболевания

Многочисленные экспериментальные исследования позволили раскрыть многие молекулярные механизмы нейропротективного эффекта EGb761 [6]. Установлено, что у крыс с моделью нетравматического субарахноидального кровоизлияния применение EGb761 сопровождается увеличением экспрессии эндотелиального ростового фактора, концентрация которого (а также концентрация соответствующей мРНК) достоверно возрастает через 24 и 72 ч после начала лечения. Таким образом, применение EGb761 оказывает защитный эффект на ткани за счет увеличения экспрессии ростовых факторов [24].

Оценка эффекта EGb761 на модели ишемического повреждения головного мозга у крыс методом МРТ (диффузионно-взвешенное изображение), поведенческих тестов и иммунохимического анализа ткани мозга показала, что EGb761 значительно увеличивает коэффициент диффузии в центральной и периферической областях ишемии, улучшает поведенческие реакции, усиливает экспрессию мозгового фактора роста нервов [25].

Известно, что EGb761 обеспечивает нейропротекцию при ишемическом повреждении головного мозга посредством нескольких механизмов. Некоторые из этих механизмов имеют отношение к обмену кальция.

Гипокальцин — кальций-связывающий белок, относящийся к семейству нейрональных кальциевых сенсоров, регулирующих многие клеточные процессы, в том числе модуляцию и проницаемость ионных каналов, выделение нейротрансмиттера, синаптическую пластичность, апоптоз и экспрессию генов. Получена информация о связи нейрональных кальциевых сенсоров с такими заболеваниями, как рак, шизофрения и БА. Исследование на модели ишемического инсульта путем окклюзии средней мозговой артерии (СМА) у мышей показало, что EGb761 оказывает нейропротективный эффект при ишемическом повреждении, в том числе и за счет поддержания нормальной экспрессии гипокальцина [26]. Парвальбумин — кальций-связывающий белок, регулирующий внутриклеточную концентрацию кальция и влияющий таким образом на апоптоз. Изучено влияние EGb761 на экспрессию парвальбумина при ишемическом повреждении мозга. Модель ишемического инсульта создавалась на крысах пережатием СМА. Одна группа животных до пережатия получала EGb761, другая — инертное веще-

ство. У крыс, получавших EGb761, отмечалось менее значительное снижение экспрессии парвальбумина. Это исследование позволило обнаружить еще один механизм нейропротективного и антиапоптотического действия EGb761 — поддержание нормальной экспрессии парвальбумина в ишемизированном мозге [27].

Другое исследование было проведено в центре здоровья Технологического университета штата Техас с целью определения нейропротективных свойств EGb761 на экспериментальной модели инсульта посредством определения концентрации глюкозы и глутамата в стриатуме методом микродиализа. Использовали метод глюкозо-кислородной депривации срезов мозга *in vitro* и окклюзию СМА у мышей *in vivo*. EGb761 снижал ишемический отек клеток на срезах гиппокампа на 60%. *In vivo* EGb761 (300 мг/кг) снижал клеточную дегенерацию и отек после пережатия СМА на 35–50%. Сразу после пережатия СМА уровень глюкозы в стриатуме падал на 25%, и это не корректировалось использованием EGb761. Уровень глутамата в стриатуме, напротив, повышался в 15 раз после пережатия СМА, а при предварительном назначении EGb761 уровень глутамата повышался только в 4–5 раз. Авторы сделали вывод о том, что предварительное назначение EGb761 значительно снижает клеточный отек и нейродегенерацию при ишемии. Механизмом этого феномена может быть снижение глутаматной эксайтотоксичности, поскольку индуцированная ишемией секреция глутамата значительно подавлялась. Авторы считают, что EGb761 может быть ценным средством профилактики повреждения головного мозга у пациентов, предрасположенных к инсульту [28].

У пациентов с вертебрально-базиллярной недостаточностью назначение EGb761 оказывало эффект в виде улучшения состояния когнитивных функций по данным психометрических тестов [29].

Катамнестическое наблюдение за пациентами с начальными признаками недостаточности мозгового кровообращения позволило установить долгосрочность положительного эффекта EGb761, выраженность которого сохраняется на протяжении длительного времени после окончания курса лечения [30]. Результаты других отечественных исследований также подтверждают высокую эффективность танакана в лечении и профилактике прогрессирования энцефалопатии у пациентов, страдающих сосудистыми заболеваниями [22,31,32].

Заключение

Накопленные к сегодняшнему дню экспериментальные и клинические данные позволяют квалифицировать EGb761 (танакан) как универсальный цитопротектор многих систем (головного и спинного мозга, миокарда, сетчатки, хрусталика, кишечника, почек, репродуктивной системы).

Имеющиеся данные позволяют сделать вывод о том, что EGb761 (танакан) оказывает цитопротективное действие, активируя геном клеток и экспрессию факторов клеточной защиты от ишемического повреждения, энергетического истощения и воздействия свободных радикалов.

Подавляющее большинство исследований (экспериментальных и клинических) проведено именно с использованием танакана, из чего следует однозначный вывод о некорректности переноса положительных результатов ис-

следований танакана на иные препараты гинкго, а также о некорректности переноса данных о неэффективности иных препаратов гинкго или их побочных эффектах на танакан.

Опираясь на современные данные о субклиническом (гораздо более раннем, чем предполагалось ранее) дебюте многих сосудистых, нейродегенеративных, метаболических, стресс-индуцированных повреждений нервной системы, можно считать целесообразным назначение танакана с целью нейропротекции уже в молодом возрасте при появлении первых признаков дезадаптационного синдрома («синдром вегетативной дистонии» в отечественной практике), одним из симптомов которого является нару-

шение памяти (снижение толерантности к интеллектуальным нагрузкам).

Длительность лечения целесообразно определять, исходя из клинической ситуации. В молодом возрасте это может быть «ситуационное» (1–3 мес) лечение, зависящее от длительности сохранения симптомов. В более старшем возрасте и/или при наличии постоянных симптомов или их быстром возврате после лечения целесообразен постоянный прием танакана (аналогично постоянному лечению гипотензивными препаратами, антиагрегантами, гипокликемическими и иными средствами для лечения хронических заболеваний).

ЛИТЕРАТУРА

- Serrano-García N, Pedraza-Chaverri J, Mares-Sámano JJ, Orozco-Ibarra M, Cruz-Salgado A, Jiménez-Anguiano A, Sotelo J, Trejo-Solis C. Antiapoptotic Effects of EGb 761. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013; 1-18.
doi:10.1155/2013/495703.
- Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104:3:73-79.
- Дамулин И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109:4:4-8.
- Muller W, Heiser J, Leuner K. Effects of the standardized Ginkgo biloba extract EGb 761 on neuroplasticity. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(suppl 1):21-24.
doi:10.1017/s1041610212000592.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал (Приложение 1)*. 2006;114-112.
- Дамулин И.В. Применение танакана (EGb 761) в неврологической практике. Доступно по: http://www.rmj.ru/articles_6440.htm. Ссылка активна на 10.08.15.
- Liu X, Hao W, Qin Y, Decker Y, Wang X, Burkart M, Schötz K, Menger MD, Fassbender K, Liu Y. Long-term treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 improves symptoms and pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2015;46:121-131.
doi:10.1016/j.bbi.2015.01.011.
- Xie H, Wang JR, Yau LF, Liu Y, Liu L, Han QB, Zhao Z, Jiang ZH. Catechins and Procyanidins of Ginkgo biloba Show Potent Activities towards the Inhibition of β -Amyloid Peptide Aggregation and Destabilization of Preformed Fibrils. *Molecules*. 2014;19(4):5119-5134.
doi:10.3390/molecules19045119.
- Xie H, Wang JR, Yau LF, Liu Y, Liu L, Han QB, Zhao Z, Jiang ZH. Quantitative Analysis of the Flavonoid Glycosides and Terpene Trilactones in the Extract of Ginkgo biloba and Evaluation of Their Inhibitory Activity towards Fibril Formation of β -Amyloid Peptide. *Molecules*. 2014;19(4):4466-4478.
doi:10.3390/molecules19044466.
- Stark M, Behl C. The Ginkgo biloba Extract EGb 761 Modulates Proteasome Activity and Polyglutamine Protein Aggregation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014:1-14.
doi:10.1155/2014/940186.
- Salthouse T. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*. 2009;30(4):507-514.
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023.
- Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP, Ferrie JE, Dugravot A. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344(jan04 4):7622-7622.
doi:10.1136/bmj.d7622.
- Amieva H, Meillon C, Helmer C, Barberger-Gateau P, Dartigues J. Ginkgo Biloba Extract and Long-Term Cognitive Decline: A 20-Year Follow-Up Population-Based Study. *PLoS ONE*. 2013;8(1):52755.
doi:10.1371/journal.pone.0052755.
- Rainer M, Mucke H, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761 in the treatment of dementia: a pharmacoeconomic analysis of the Austrian setting. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2013;125(1-2):8-15.
doi:10.1007/s00508-012-0307-x.
- Farooqui A. Beneficial Effects of Ginkgo biloba in Neurological Disorders. In: *Phytochemicals, Signal Transduction, And Neurological Disorders*. New York, NY: Springer; 2012;237-270.
- Solfrizzi V, Panza F. Plant-based nutraceutical interventions against cognitive impairment and dementia: meta-analytic evidence of efficacy of a standardized Ginkgo biloba extract. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(2):605-611.
doi:10.3233/JAD-141887.
- Kaschel R. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement — a selective review in search of differential effects. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2009;24(5):345-370.
doi:10.1002/hup.1037.
- Kasper S. Phytopharmaceutical treatment of anxiety, depression, and dementia in the elderly: evidence from randomized, controlled clinical trials. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2015;165(11-12):217-228.
doi:10.1007/s10354-015-0360-y.
- Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CIA*. 2014;2065.
doi:10.2147/cia.s72728.
- Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Tan L. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(2):589-603.
doi:10.3233/JAD-140837.
- Ihl R. Ginkgo biloba extract EGb 761: clinical data in dementia. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(1):35-S40.
doi:10.1017/s1041610212000543.
- Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В., Елкин М.Н., Ерохина Л.Г., Стаховская Л.В., Чекнева Н.С., Суслина З.А., Тимербаева С.Л., Федин П.А., Бодарева Э.А., Скородец А.А., Сорокоумов В.А., Ивашкин В.Т., Гигорьев Ю.В., Первозванский Б.Е. Применение танакана при начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности: результаты открытого мультицентрового исследования. *Неврологический журнал*. 1998;3(6):18-22.
- Захаров В.В. Факторы риска и профилактика когнитивных нарушений в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112:8:86-91.
- Sun BL, Hu DM, Yuan H, Ye WJ, Wang XC, Xia ZL, Zhang SM, Wang LX. Extract of Ginkgo Biloba Promotes the Expression of VEGF Following Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Int J Neurosci*. 2009;119(7):995-1005.
doi:10.1080/00207450902815842.

25. Zhang Z, Peng D, Zhu H, Wang X. Experimental evidence of Ginkgo biloba extract EGB as a neuroprotective agent in ischemia stroke rats. *Brain Research Bulletin*. 2012;87(2-3):193-198. doi:10.1016/j.brainresbull.2011.11.002.
26. Koh P. Ginkgo biloba extract (EGb 761) attenuates ischemic brain injury-induced reduction in Ca²⁺ sensor protein hippocalcin. *Laboratory Animal Research*. 2012;28(3):199. doi:10.5625/lar.2012.28.3.199.
27. Sung JH, Shah FA, Cho EH, Gim SA, Jeon SJ, Kim KM, Kim YM, Kim MO, Koh PO. Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents the ischemic brain injury-induced decrease in parvalbumin expression. *Laboratory Animal Research*. 2012;28(2):77. doi:10.5625/lar.2012.28.2.77.
28. Mdzinarishvili A, Sumbria R, Lang D, Klein J. Ginkgo extract EGB761 confers neuroprotection by reduction of glutamate release in ischemic brain. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(1):94-102.
29. Кунельская Н.Л., Гулиева А.Э., Камчатнов П.Р. Лечебная тактика при кохлеовестибулярных нарушениях на фоне дисциркуляторной энцефалопатии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;1:47-50.
30. Тиммербаева С.Л., Суслина З.А., Бодарева Э.А., Федина П.А., Корепина О.С., Первозванский Б.Е. Танакан в лечении начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга: эффективность, переносимость и отдаленные результаты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999;8:54-61.
31. Локшина А.Б., Захаров В.В. Диагностика и лечение легких и умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. *Врач*. 2007;4:60-64.
32. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Лечение танаканом неврологических расстройств у больных артериальной гипертензией. Доступно по: http://www.rmj.ru/articles_3947.htm. Ссылка активна 10.08.15.

Проноран в лечении когнитивных расстройств

Н.В.Пизова

Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской генетики и детской неврологии Ярославской государственной медицинской академии

«Я чуть не упала со стула, когда увидела, как мать пытается справиться со словами и собственной памятью. Я всегда думала, что у нее нет возраста, время против нее бессильно, и она сделана из стали», – так пишет Кэрол Тэтчер, дочь «железной леди», в книге «Плавание в аквариуме для золотых рыбок: Мемуары», добавляя, что прежде ее мать отличалась феноменальной памятью. Баронесса Маргарет Тэтчер страдает от старческого слабоумия более 7 лет. По словам дочери, сначала начала ухудшаться память, а теперь баронесса Тэтчер с трудом может закончить начатую ею фразу.

Память – это способность головного мозга усваивать, сохранять и воспроизводить необходимую для текущей деятельности информацию. Функция памяти связана с деятельностью всего головного мозга в целом, но особенное значение для процесса запоминания текущих событий имеют структуры гиппокампового круга. Выраженные нарушения памяти на события жизни принято обозначать термином «амнезия». Различают 3 вида памяти:

1. Кратковременная – длительность удержания составляет 1–3 мин (например, запоминание цифрового ряда).

2. Память на недавние события – длится 5–10 мин и часто нарушается в пожилом возрасте – часто забывается информация, которая не закрепляется повторением и не используется.

3. Память на отдаленные события – эта память при различных заболеваниях нарушается в последнюю очередь.

Память, гнозис, речь, праксис и интеллект – это когнитивные функции, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира [15, 17, 53]. Развитие когнитивных расстройств (КР) связано с очаговым или диффузным поражением головного мозга, что приводит к нарушению одной или нескольких когнитивных функций. Наиболее тяжелым видом расстройств является деменция. Диагноз деменции правомерен при наличии нарушений памяти и других КР (по крайней мере одного из следующих: нарушения праксиса, гно-

зиса, речи или интеллекта), которые выражены настолько, что непосредственно влияют на повседневную жизнь. Условиями диагностики деменции является также ясное сознание пациента и наличие установленного органического заболевания головного мозга, которое является причиной когнитивных нарушений [18, 27].

По статистике, от 3 до 20% лиц старше 65 лет имеют тяжелые когнитивные нарушения в виде деменции [2]. Общая стоимость этого заболевания составляет более 200 миллиардов дол. США [85]. Средняя стоимость 1 больного с болезнью Альцгеймера (БА), по данным среди 12 европейских стран, составляет 9228 евро в год (8438–10 020 евро), из которых 49% тратится на уход за пациентом, 28% – на лекарства и 24% – на непрямые расходы [49].

Ведущими причинами деменции в современном обществе являются нейродегенеративные и сосудистые заболевания мозга. В большинстве случаев деменция развивается постепенно и бывает очень сложно зафиксировать тот момент, когда обычная забывчивость становится болезнью. Деменция характеризуется стойким расстройством познавательных функций и прежде всего нарушением памяти, которые возникают в результате структурных, метаболических, токсических повреждений головного мозга на фоне сохранного сознания и приводят к социально-бытовой и профессиональной дезадаптации. Но прежде чем разовьется эта тяжелая болезнь, пожилые люди начинают отмечать, что им становится несколько труднее приобретать новые знания и навыки, сложнее одновременно работать с несколькими источниками информации, чем раньше. У них появляются КР, еще не достигающие степени тяжести деменции, поскольку сохранена социальная, бытовая и профессиональная деятельность, но уже имеются затруднения при осуществлении сложных повседневных действий и обучения. О наличии КР справедливо говорить в тех случаях, когда какое-либо заболевание или состояние у конкретного индивидуума приводит к снижению восприятия, обработки и анализа, запоминания и хранения

информации, обмена информацией, к нарушению построения и осуществления программы действий по сравнению с индивидуальной нормой. В иностранной литературе эта стадия получила название «мягкое» когнитивное снижение (mild cognitive impairment), а в русскоязычном варианте наиболее часто используется термин «умеренные когнитивные расстройства» (УКР) [6, 13, 22]. Некоторые авторы выделяют и более ранний синдром легких когнитивных нарушений, под которым понимают субъективное или объективное ухудшение когнитивных функций, обусловленное возрастными или патологическими изменениями мозга и существенно не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность. По данным некоторых авторов, легкие или умеренные КР у пожилых встречаются от 10–15 до 40–80% в зависимости от возраста, причем каждый год примерно у 15%, а в течение 5 лет у 55–70% этих пациентов развивается деменция [8, 44, 48, 53]. А наблюдаемая в современном мире тенденция к увеличению продолжительности жизни и соответственно к увеличению числа пожилых лиц в популяции делает проблему КР крайне актуальной для неврологов и врачей других специальностей. В 2004 г. частота диагностированной деменции среди лиц, находящихся на государственном медицинском попечении, составила 15,2% в возрасте 50–59 лет и 20,3% в возрасте старше 60 лет, в то время как, по данным схожего исследования, проведенного в 1995 г., распространенность диагностированной деменции была 4% [60]. Именно максимально раннее выявление и лечение умеренных и легких КР в настоящее время стало одной из наиболее актуальных и значимых с медико-социальной точки зрения задач.

Более 100 заболеваний могут сопровождаться развитием КР и деменции [2]. Среди 100 пожилых лиц, госпитализированных по экстренным показаниям, КР наиболее часто выявлялись у больных с неврологическими заболеваниями (50%), затем – при заболеваниях почек (41,6%), желудочно-кишечного тракта и печени (40%), легочной патологии (26%) и кардиоваскулярных

Таблица 1. АД и уровень холестерина в возрасте 50 лет и риск БА в последующей жизни

Параметр	Относительный риск
Систолическое АД>160 мм рт. ст.	2,8 (1,1–7,2)
Диастолическое АД>95 мм рт. ст.	1,7 (0,8–3,6)
Общий холестерин >5 ммоль/л	2,2 (1,0–4,7)

заболеваниях (13%) [23]. В много-
центровом исследовании, прове-
денном в Испании среди 852 пожи-
лых людей (средний возраст у жен-
щин 84,8 года, у мужчин 80,7 года),
деменция зарегистрирована в 61,7%
случаев. Факторы риска включали
артериальную гипертензию – АГ
(56,5%), инсульты (31,3%), сахарный
диабет – СД (28,4%), заболевания пе-
риферических артерий (25%), ги-
перхолестеринемию (23%), ишеми-
ческую болезнь сердца – ИБС
(19,9%), ожирение (19,6%), наруше-
ния сердечного ритма (15,1%), де-
фицит витамина В₁₂ (9,5%), курение
(7,3%), инфаркт миокарда (5,1%),
злоупотребление алкоголем (2,3%)
[56]. Среди 1842 госпитализирован-
ных пациентов с различными нев-
рологическими заболеваниями в
Хорватии деменция была выявлена
у 139 (7,5%) пациентов: сосудистая
деменция – у 84 (60%) больных, БА –
у 26 (19%), УКР – у 10 (7%) пациен-
тов и другие дементные синдромы –
у 19 (14%) пациентов [37].

Одним из значимых факторов
риска развития когнитивных нару-
шений считается СД, особенно если
у пациентов развиваются эпизоды
гипогликемии. При обследовании
людей с метаболическим синдро-
мом через 4,4 года наблюдения у
236 из 1833 больных, не имевших
ранее КР, развилась деменция: в 147
случаях – БА, в 73 – сосудистая де-
менция и в 16 – другие формы де-
менции [64]. У больных с эпизодами
гипогликемии наблюдается досто-
верно более высокий риск развития
деменции уже через 4–7 лет после
дебюта СД. Среди 14 843 пациентов
с СД типа 2 у 1399 больных была ди-

агностирована деменция и 279 из
них не менее чем однократно гос-
питализировались по поводу гипог-
ликемической комы. При сравне-
нии пациентов без эпизодов гипог-
ликемической комы и пациентов с
однократным развитием комы риск
возникновения деменции увеличи-
вался на 48%, при развитии двух
эпизодов ком – в 3 раза, более 3
эпизодов – в 6 раз [86]. В другой ра-
боте среди 16 241 пациента с СД
(средний возраст 66,2 года) у 52 па-
циентов авторы выявили БА и у 61 –
сосудистую деменцию [71].

КР являются неотъемлемой со-
ставляющей нейropsychических на-
рушений у пациентов с системны-
ми ревматическими заболеваниями.
Американская коллегия ревма-
тологов [83] для пациентов с сис-
темной красной волчанкой (СКВ)
одним из критериев постановки ди-
агноза поражения нервной систе-
мы считает наличие когнитивной
дисфункции. По данным различ-
ных исследований, частота КР у па-
циентов с СКВ варьирует в широ-
ких пределах – от 10 до 81% [24].
Описаны легкие (43%), умеренные
(30%) и выраженные (6%) КР с пре-
имущественными нарушениями ви-
зуомоторных реакций, вербальной
и зрительной памяти [36]. Основ-
ными факторами, способствующи-
ми возникновению и прогрессиро-
ванию КР, являются АГ, поражение
церебральных артерий (атероскле-
роз), СД, гиперхолестеринемия –
тот соматический фон, который
представляет результат системно-
сти основного иммунопатологиче-
ского процесса, а также длительный
прием преднизолона и высокий

уровень депрессии [46]. Другими
причинами развития когнитивной
дисфункции служат сосудистые на-
рушения – васкулопатия и/или вас-
кулит сосудов различного калибра,
вызывающие формирование мно-
жественных микроинфарктов в ко-
ре и белом веществе головного моз-
га, развитие инфаркта в стратегиче-
ских для когнитивных функций зо-
нах коры и лейкоэнцефалопатии
[28, 45, 62, 74]. При синдроме Шег-
рена среди поражений ЦНС одним
из частых синдромов является ко-
гнитивная дисфункция. При магнит-
но-резонансной томографии
(МРТ) головного мозга у этих паци-
ентов наблюдается мультифокаль-
ное очаговое поражение, а по дан-
ным SPECT, у пациентов с КР реги-
стрируется гипоперфузия даже при
отсутствии изменений на МРТ го-
ловного мозга. КР включают нару-
шения внимания, снижение быст-
роты вербальной продуктивности,
нарушения исполнительных функ-
ций, а деменция преимущественно
носит характер субкортикальной
или мультиинфарктной [26, 39, 58,
59]. Среди пациентов с болезнью
Бехчета поражение ЦНС встречается
в 38% случаев, при этом в 97% на-
блюдений неврологические сим-
птомы диагностируются в первые 5
лет от клинической манифестации
заболевания, а данные нейропсихо-
логических тестов показывают на-
рушения исполнительных функ-
ций, ухудшение памяти, личност-
ные изменения (апатия и др.), де-
менцию [29, 34, 63, 67, 73]. Можно
выделить следующие особенности
КР при системных васкулитах:

1. Возникновение когнитивных
нарушений на поздних стадиях за-
болеваний.

2. Основа – острые и/или хрони-
ческие нарушения мозгового кро-
вобращения (НМК), обусловленные
самим васкулитом либо другими
причинами (нарушением свертыва-
ющих свойств крови, кардиоген-

Таблица 2. Стадии дисциркуляторной энцефалопатии

Стадия	Клинические проявления
I	Преобладают субъективные симптомы. Рассеянная неврологическая микроочаговая симптоматика. Легкие КР – преимущественно нейродинамические нарушения: замедленность работоспособности, снижение работоспо- собности, истощаемость, колебание внимания; пациенты в целом хорошо справляются с тестами, не предусматривающими учета времени выполнения, подобные нарушения выходят за пределы возрастной нормы, но не ограничивают их жизнедея- тельности
II	Степень выраженности субъективных симптомов уменьшается. 1–2 объективных неврологических синдрома. УКР – нейродинамические нарушения + регуляторные нарушения (дизрегуляторный или подкорково-лобный когнитивный синдром): у пациентов нарушается выполнение даже тех нейропсихологических тестов, в которых не вводили ограничения времени, сохраняется способность к компенсации когнитивного дефекта, сохранное узнавание и эффективность опосреду- ющих процедур, в частности «подсказок» в тестах на логическую память и абстрактное мышление, может затрудняться вы- полнение сложных (инструментальных) видов повседневной активности; отмечается снижение качества жизни больных
III	Субъективные симптомы минимальны или отсутствуют. 4–6 объективных неврологических синдромов. Сосудистая деменция – выраженные нейродинамические и регуляторные нарушения + операциональные нарушения (тесты на память, речь, праксис, зрительно-пространственные функции, мышление), снижается эффективность узнавания и опо- средующих процедур, предоставление пациенту подсказок или алгоритма действий в значительно меньшей степени улуч- шает выполнение тестов; у пациентов нарушена социальная адаптация, зависимы в быту от помощи окружающих

ными эмболиями, поражениями магистральных артерий головы – МАГ).

3. Отсутствие каких-либо специфических для отдельных видов васкулитов особенностей в когнитивной сфере.

4. Быстрое прогрессирование КР (месяцы или недели, а не годы, как при первично-дегенеративных заболеваниях).

5. Зависимость выявляемых неврологических расстройств от области поражения, а признаки системного заболевания могут отсутствовать.

Около трети случаев УКР возникают на фоне сердечно-сосудистых заболеваний [3, 43]. Так, по результатам обследования пациентов (средний возраст $53,0 \pm 19,2$ года) крупной многопрофильной больницы и территориальной поликлиники, заболеваемость УКР составила 22%: из них у 37% отмечена АГ, у 30% – ИБС, у 5% – острый инфаркт миокарда, у 3% – хроническая недостаточность кровообращения. Среди обследованных в 5% было диагностировано острое НМК и у 5% оно было в анамнезе [4]. Асимптомная церебральная эмболия, по данным транскраниальной доплерографии, выявлялась достоверно чаще у пациентов с БА (40%) и УКР (37%) по сравнению с контрольной группой (14–15%) [72]. Повышение всего лишь на 10 мм рт. ст. артериального давления (АД) увеличивает риск развития сосудистых когнитивных расстройств на 40%, что особенно заметно в старшей возрастной группе [1, 42]. В настоящее время показано, что максимальная частота БА наблюдается у больных, которые за 9–15 лет до начала заболевания имели артериальную гипертензию [79]. Существует прямая связь между уровнем АД в 50 лет и состоянием мышления в 70 лет – чем ниже АД, тем лучше когнитивная функция (табл. 1).

Таким образом, АГ сегодня рассматривается как фактор риска деменции любой этиологии [41].

Сочетание сосудистых КР и неврологических симптомов (псевдобульбарный, пирамидный, экстрапирамидный, атактический и др.) характерно для синдрома хронического прогрессирующего поражения головного мозга сосудистой этиологии, обозначаемой в России как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). К развитию ДЭ могут приводить как острые НМК (ишемические/геморрагические инсульты, транзиторные ишемические атаки и гипертонические церебральные кризы), так и хроническая недостаточность мозгового кровоснабжения. При этом в первую очередь именно степень выраженности КР определяет стадию ДЭ (табл. 2). Особенностью когнитивного дефицита у большинства больных ДЭ является преобладание нейродинамических и регуляторных когнитивных нарушений [16].

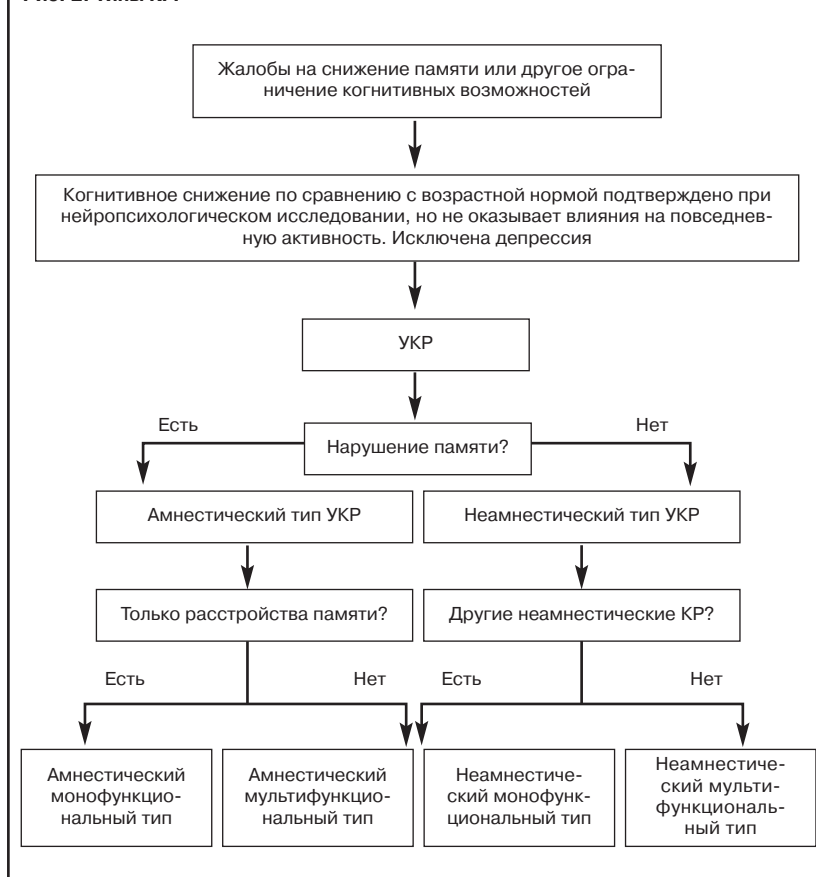
Почти у половины пациентов, перенесших инсульт, развиваются УКР, а деменция после инсульта или повторных инсультов – у 10–35% больных [3, 11, 12, 31, 43, 51, 69]. У 25% пациентов через 3–6 мес после ишемического инсульта развивается деменция. Факторы риска включают возраст, женский пол, низкий уровень образования, СД, курение, изменения белого вещества, локализация инфаркта в левом полушарии головного мозга и его объем [35]. Степень выраженности и клинические особенности постинсультной деменции зависят от локализации очага. При кортикальной локализации инсультов у пациентов могут наблюдаться афазия, апраксия, зрительно-пространственные расстройства, при субкортикальной их локализации – расстройства внимания, инертность. Наиболее выраженные КР будут у пациентов с локализацией инсульта в стратегических для когнитивных и поведенческих функций зонах. Когнитивные функции представлены как в правом, так и в левом полушариях головного мозга (рис. 1).

Клиническая картина и течение сосудистых УКР имеют определенные особенности: частое наличие лобной симптоматики, брадифрени, экстрапирамидных расстройств, аксиальных знаков, расстройств равновесия и

Рис. 1. Когнитивная дисфункция и мозг.



Рис. 2. Типы КР.



ходьбы, флюктуирующий характер течения и нередкие транзиторные ишемические атаки в анамнезе, наличие лаун, лейкоареоза и других сосудистых изменений в мозге, по данным нейровизуализации [3, 14, 20, 21].

Таким образом, предложенный в 1997 г. американским неврологом R.Petersen термин «умеренные когнитивные нарушения» для обозначения когнитивных нарушений на преддементных стадиях органического поражения головного мозга правомочен при различных висцеральных и неврологических заболеваниях, когда у пациентов выявляет-

ся недостаточность одной или нескольких когнитивных функций, выходящих за пределы возрастной нормы, но не ограничивающих повседневную активность, т.е. не вызывающих деменции.

В настоящее время выделяют монофункциональные типы КР, при которых отмечается избирательное вовлечение какой-либо одной когнитивной функции (память, речь, внимание и регуляция, зрительно-пространственные функции) и мультифункциональные (multidomain) типы, при которых одновременно вовлекаются несколько когнитивных сфер [68, 84]:

1) амнестический монофункциональный тип – избирательное нарушение памяти;

2) амнестический мультифункциональный тип – сочетание нарушения памяти и других когнитивных нарушений;

3) мультифункциональный тип без нарушения памяти – множественные когнитивные нарушения при относительно сохранной памяти;

4) монофункциональный неамнестический тип – вовлечение внимания и регуляторных функций, речевой или зрительно-пространственных функций (рис. 2).

Диагноз УКР предусматривает наличие субъективных жалоб пациента на снижение памяти и умственной работоспособности; данные объективных методов исследования (MMSE, тест рисования часов) и результаты по клиническим шкалам (клиническая рейтинговая шкала деменции, общая шкала нарушений); клиническое и инструментальное обследование пациента, которые выявляют более выраженное снижение когнитивных функций, чем допустимо по возрасту, и позволяют верифицировать причину, их вызвавшую.

В настоящее время считается, что к пациентам с КР и деменцией необходим дифференцированный подход, определяемый гетерогенностью патологического процесса. Основные принципы лечения включают краткосрочную цель – коррекцию когнитивного дефицита с улучшением качества жизни пациента и долгосрочную цель – предупреждение или по крайней мере замедление развития деменции. Еще А.Н.Радищев писал: «Яко упражнения в телодвижениях укрепляют телесные силы, тако упражнения в размышлениях укрепляют силы разумные». Поэтому обязательным условием успешного лечения является формирование когнитивного резерва: адекватная умственная и физическая нагрузки, активная социальная деятельность, использование методик направленной нейропсихологической реабилитации и применение средств, усиливающих когнитивные функции.

Лечение пациентов с УКР и деменцией должно быть индивидуальным с учетом патогенетических факторов нарушений когнитивных функций, которые определяются при клиническом и инструментальном исследовании в каждом конкретном случае. Лечение КР, развивающихся на фоне сосудистых заболеваний головного мозга, в первую очередь должно быть направлено на коррекцию факторов риска и устранение или уменьшение выраженности хронической ишемии головного

мозга. Лечение АГ, назначение антиагрегантов, хирургическая коррекция атеросклеротического сужения магистральных артерий, несомненно, способствуют профилактике нарастания КР. Важное значение имеет также контроль гиперлипидемии, гипергликемии, лечение других соматических заболеваний [5]. Пациентам с УКР могут назначаться ингибиторы ацетилхолинэстеразы, прекурсоры ацетилхолина, антиглутаматергические средства, метаболические и сосудистые препараты. Однако до настоящего времени не проведено строгих рандомизированных исследований, позволяющих оценить эффективность указанных классов лекарственных средств при додементных КР.

Ряд ученых показали роль дофаминергической недостаточности в формировании возрастной когнитивной дисфункции [61], что привело к исследованию препаратов из группы агонистов дофаминовых рецепторов в терапии пациентов с синдромом УКР. К настоящему времени в мире проведено свыше 10 крупных исследований влияния Пронорана на когнитивные функции в пожилом возрасте, включавших более 7000 больных. Показано (в том числе в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях), что при УКР при назначении Пронорана отмечаются улучшение кратковременной и долговременной памяти, внимания, скорости реакции, речевой активности, осмысления задачи и разработки стратегий, а также повышение уровня бодрствования [7, 8, 65, 66].

Проноран – агонист дофаминовых рецепторов с α_2 -норadrenergической активностью. Проноран как агонист постсинаптических D_2/D_3 -рецепторов стриатума, лимбической области и лобных долей может действовать не только на моторные, но и на когнитивные и аффективные нарушения, поэтому среди показаний к применению – нарушение когнитивных функций и нейро-сенсорный дефицит в процессе старения [38, 47, 88]. Дополнительным механизмом влияния на когнитивные нарушения служит его способность блокировать пресинаптические α_2 -адренорецепторы и возможность облегчать норадренергическую передачу в головном мозге [19, 61]. В экспериментальных работах отмечено нейропротективное действие Пронорана – защита дофаминергических нейронов от нейродегенеративных изменений [32, 65, 77, 78].

В ряде работ у больных с УКР на фоне приема Пронорана отмечены улучшение кратковременной и долговременной памяти и внимания, повышение уровня бодрствования

[40, 50, 65, 80]. У пожилых пациентов с УКР на фоне ДЭ применение Пронорана сопровождается уменьшением расстройств, связанных с лобной дисфункцией, а также ряда субъективных неврологических проявлений, характерных для сосудистой мозговой недостаточности, – головной боли, головокружения, нарушений сна, утомляемости и др. [7]. У больных с синдромом УКР наибольшая эффективность Пронорана отмечается при дизрегуляторном типе когнитивных расстройств [13].

Эффективность Пронорана в терапии легких и умеренных когнитивных нарушений возрастного и/или сосудистого характера показана в одном из первых отечественных исследований распространенности когнитивных нарушений среди неврологических пациентов – «Прометей». В этом исследовании Проноран применялся в дозе 50 мг в сутки в течение трех месяцев у 574 пациентов, средний возраст $69,5 \pm 5,5$ года. Критериями диагноза когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции, были: результат шкалы КШОПС от 25 до 27 баллов при любом результате теста рисования часов; результат теста рисования часов менее 9 баллов при нормальном показателе КШОПС (28 баллов и более). Пациенты делились на три группы: в 1-ю группу вошли пациенты, которые не принимали в течение последних 2 нед сосудистые или ноотропные препараты, и им Проноран назначался в дозе 50 мг 1 раз в день в виде монотерапии; во 2-й группе пациенты переводились с получаемых ранее сосудистых и ноотропных препаратов на Проноран в дозе 50 мг в день в виде монотерапии; пациентам 3-й группы, которые принимали в течение не менее 2 нед сосудистые и ноотропные препараты и при этом продолжали жаловаться на забывчивость, добавлялся Проноран в дозе 50 мг в день. На фоне приема данного препарата отмечено статистически достоверное и клинически значимое уменьшение выраженности КР. При этом монотерапия Пронораном оказалась так же эффективна, как и комбинация с сосудистыми и/или метаболическими препаратами [10]. Анализ динамики нейропсихологических показателей прошедших курс лечения пациентов свидетельствовал об уменьшении на фоне лечения общей тяжести когнитивных расстройств, улучшении амnestических и психо-моторных функций во всех терапевтических группах в независимости от приема ноотропных препаратов. Очень важно, что при терапии Пронораном отмечено уменьшение субъек-

тивных неврологических симптомов, таких как головная боль у 94,7% больных, головокружение у 87,5%, шум в голове у 89,9%, нарушение сна у 76,4%, утомляемость у 98%, улучшение настроения у 97,4%. Все участники программы отметили хорошую переносимость Пронорана. За 12 нед приема препарата отмены и коррекции дозы не проводилось.

При УКР Проноран применяют в меньших дозах, чем для лечения болезни Паркинсона. Обычной дозой является 50 мг в сутки в 1 прием. При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 100 мг в день, дальнейшее увеличение дозы нецелесообразно. Лечение может быть постоянным или курсовым.

Есть основания полагать, что дальнейшее развитие концепции додементных КР позволит значительно усовершенствовать подходы к их ранней диагностике и позволит проводить адекватную, эффективную, своевременную, целенаправленную терапию.

Литература

1. Варакин Ю.Я. Профилактика нарушений мозгового кровообращения. *Очерки ангионеврологии*. Под ред. З.А.Суслина. М., 2005.
2. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2002.
3. Дамулин И.В. *Рус. мед. журн.* 2006; 9: 658–64.
4. Дробизев М.Ю. Распространенность психических расстройств в общепедицинской сети и потребность в психофармакотерапии. *Психиат. и психофармакотер.* 2002; 5: 175–80.
5. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Медикаментозная терапия деменций. *Клин. фармакол. и тер.* 1994; 3 (4): 69–75.
6. Захаров В.В., Яхно Н.Н. *Рус. мед. журн.* 2004; 10: 573–6.
7. Захаров В.В., Локишина А.Б. Применение препарата проноран (тирибедил) при легких когнитивных расстройствах у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией. *Неврол. журн.* 2004; 2: 30–5.
8. Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике. *Трудн. пациент.* 2005; 5.
9. Захаров В.В. Когнитивные нарушения. *Возрастные нарушения памяти и внимания. Consilium Medicum* 2005; 7 (8).
10. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований этиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврол. журн.* 2006; 2: 27–32.
11. Кадыков А.С., Шахнарович Н.В. *Consilium Medicum* 2002; 2: 71–7.
12. Климов Л.В., Парфенов В.А. *Неврол. журн.* 2006; 11 (Приложение №1): 53–7.
13. Ballard C, Rowan E, Stephens S et al. *Stroke* 2003; 34: 2440–4.
14. Левин О.С. *Consilium Medicum* 2006; 8: 106–12.
15. Локишина А.Б., Захаров В.В. *Неврол. журн.* 2006; 11 (Приложение 1): 57–64.
16. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: изд-во МГУ. 1969.
17. Лурия А.Р. Мозг человека и психические процессы. М.: Педагогика, 1970; 2: 496.
18. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: изд-во МГУ. 1973.
19. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. (МКБ-10). Женева, ВОЗ. 1995.
20. Федорова Н.В., Артемьева Е.Г. Применение пронорана – современного агони-

- ста дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона (информационное письмо). М., 2003; 20.
20. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: Когнитивные нарушения. Неврол. журн. 2001; 6 (3): 10–19.
21. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журн. неврол. и психиат. 2005; 105 (2): 13–7.
22. Яхно Н.Н. Неврол. журн. 2006; 11 (Приложение 1): 4–12.
23. Abmadzadeh GH, Farbat A, Soltani D. Prevalence of cognitive dysfunction in old patients admitted in emergency room. Neurodegenerative Dis 2007; 4 (1): 124.
24. Aimiata H, Loukkola J, Peltola J et al. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. Neurology 2001; 57 (3): 496–500.
25. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2819–26.
26. Alexander EL, Ranzanbach MR, Kumar AJ et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. Neurology 1994; 44: 899–908.
27. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. Washington: American Psychiatric Association. 1994.
28. Asherson RA, Mercey D, Phillips G et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. Ann Rheum Dis 1987; 46: 605–11.
29. Assaad-Khalil S, Abou-Seif S, Abou-Seif S et al. Neurological involvement in Behcet's disease: clinical genetic and computed tomographic study. In: Behcet's Disease 1993; 409–14.
30. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K et al. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. J Clin Psychol 2002; 63: 553–8.
31. Ballard C, Rowan E, Stephens S et al. Stroke 2003; 34: 2440–4.
32. Bartoli G, Wichrowska E. Controlled clinical trial of piribedil in the treatment of cerebrovascular insufficiency. La Clin Ter 1976; 78 (2): 141–51.
33. Bille J, Bukiusky JV, De Ferron A et al. Decline cerebral et thérapeutique: une étude clinique multicentrique de Trivastal 50 retard en Neuro-Gériatrie. Psych Med 1986; 18: 609–26.
34. Boblega S, Al Kawi MS, Omer S et al. Neuro-Behcet's: clinical syndromes and prognosis. In: Behcet's Disease 1993; 429–34.
35. Bornstein N. Post stroke dementia. V international congress on Vascular Dementia. Abstracts 2007; 53–4.
36. Brey L, Holliday SL, Saklad AR et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardized definitions. Neurology 2002; 58: 1214–20.
37. Butkovic-Soldo S, Hegedus I, Tomic S, Juric S. Epidemiology and comorbidity of dementia – hospital based study. V international congress on Vascular Dementia. Abstracts 2007; 67.
38. Cagnotto A, Parotti L, Mennini T. In vitro affinity of piribedil for dopamine D3 receptor subtypes, an autoradiographic study. Eur J Pharmacol 1996; 10: 63–7.
39. Caselli RJ, Scheitbauer BW et al. The treatable dementia of Sjögren's syndrome. Ann Neurol 1991; 30: 98–101.
40. Corradino et al. Trivastal retard 50 in everyday medical practice. Its value in the treatment of dizziness, tinnitus and memory disorders. Trib Med 1988; 3: 39–42.
41. DeCarli. The role of cerebrovascular disease in dementia. Neurologist 2003; 9: 123–36.
42. de Leeuw FE, van Gijn J. Pract Neurol 2003; 3: 86–91.
43. Geroldi C, Ferrucci L, Bandinelli S et al. J Amer Ger Soc 2003; 51: 1064–71.
44. Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd, 2001; 56.
45. Jennekens FGL, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. Rheumatology 2002; 41: 619–30.
46. Jenner P. Piribedil induces low levels of dyskinesia in MPTP – treated common marmoset. Abstract of 52 Annual Meeting of the American Academy of Neurology. San Diego 2000.
47. Jonker C, Geerlings MJ, Schmand B. Are memory predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. Int J Geriatr Psychiat 2000; 15: 983–91.
48. Jonsson L, Gustavsson A, Cortes F et al. International differences in Resource Use and Cost of Care in Alzheimer's disease: baseline data from the Ictus Study. Neurodegenerative Dis 2007; 4 (1): 122.
49. Isshi K, Hirobata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and anti-neuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1998; 41: 1819–27.
50. Kavvecioglu U, Izkaymak S, Zadikoglu A et al. Efficacy of piribedil on age – related cognitive decline. Med J Akdeniz University Cilt 1995; 12 (1–3): 1300–779.
51. Kase CS, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Intellectual decline after stroke: the Framingham Study. Stroke 1998; 29 (4): 805–12.
52. Lai CK, Chi I, Kayser-Jones J. A randomized controlled trial if a specific reminiscence approach to promote the well-being of nursing home residents with dementia. Int Psychogeriatr 2004; 16: 33–49.
53. Larrabee GJ, Crook TM. Estimated prevalence of age associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. Int Psychogeriatr 1994; 6 (1): 95–104.
54. Lezak MD. Neuropsychology assessment. NY: University Press. 1983; 768.
55. Logiudice D, Waltruwicz W, Brown K et al. Do memory clinics improve the quality of life carers? A randomized pilot trial. Int J Geriatr Psychiat 1999; 14: 626–32.
56. Lopez Mongil R, Lopez Trigo JA, Castrodeza Sanz J et al. Epidemiology of cardiovascular disease and its risk factors in institutionalized patients with dementia. The RESYDEM study. V international congress on Vascular Dementia. Abstracts 2007; 117.
57. Lu PH, Masterman DA, Mulnard R et al. Effects of testosterone on cognition and mood in male patients with mild Alzheimer disease and healthy elderly men. Arch Neurol 2006; 63: 177–85.
58. Malinow KL, Molina R, Gordon B et al. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. Ann Intern Med 1985; 103: 344–9.
59. Mauch E, Volk C, Kratzsch G et al. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. Acta Neurol Scand 1994; 89: 31–5.
60. Menzin J, Lang K, Friedman M et al. The economic cost Alzheimer's disease and related dementias to the California Medical Program in 1995. Am J Geriatr Psychiat 1999; 7: 300–8.
61. Millan MJ, Cussac D, Milligan G et al. Antiparkinsonian agent piribedil displays antagonist properties at native, rat, and cloned, human $\alpha(2)$ -adrenoceptors: cellular and functional characterization. J Pharmacol Exp Ther 2001; 297 (3): 876–87.
62. Mok CC, To CH, Mak A. Neuropsychiatric damage in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore) 2006; 85 (4): 221–8.
63. Motomura S, Tabira T, Kuroiwa Y. A clinical comparative study of multiple sclerosis and Neuro-Behcet's syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiat 1980; 43: 210–3.
64. Muller M, Tang MX, Schupf N et al. Metabolic syndrome and dementia risk in a multiethnic elderly cohort. V international congress on Vascular Dementia. Abstracts 2007; 117.
65. Nagaraia D, Jayasree S. Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. Am J Psychiat 2001; 158 (9): 1517–9.
66. Ollat H. J Neurol 1992; 239: 13–6.
67. Pallis CF, Fudge BJ. The neurological complications of Behcet's syndrome. Arch Neurol Psychiat 1956; 74: 1–14.
68. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med 2004; 256: 183–94.
69. Pobjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R et al. Clinical determinations of poststroke dementia. Stroke 1998; 29 (1): 75–81.
70. Politis AM, Vozzella S, Mayer LS et al. A randomized controlled clinical trial of activity therapy for apathy in patients with dementia residing in long-term care. Int J Geriatr Psychiat 2004; 19: 1087–94.
71. Potliri R, Natalwala A, Narendar P, Heun R. Diabetes mellitus and dementia – a putative link? V international congress on Vascular Dementia. Abstracts 2007; 114.
72. Purandare N. Cerebral emboli in genesis of dementia. V international congress on Vascular Dementia. Abstracts 2007; 64.
73. Robin C, Gonnaud PM, Durieu I et al. D. mence lupique progressive. Deux cas avec anticorps antiphospholipides ou non. Rev Neurol (Paris) 1995; 151: 699–707.
74. Rogers MP, Waterhouse E, Nagel JS et al. I-123 iofetamine SPECT scan in systemic lupus erythematosus patients with cognitive and other minor neuropsychiatric symptoms: a pilot study. Lupus 1992; 1 (4): 215–9.
75. Rogers SL, Doody RS, Mobs RC et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. Arch Intern Med 1998; 158: 1021–31.
76. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 2003; 30 (5): 985–92.
77. Scholing WE. Controlled trial of trivastal retard 50 and comparison with trivastal 20 in the treatment of clinical and mental signs of neurovascular disease. Scienc Med 1977; 4: 4–8.
78. Scholing WE. A double-blind study using psychometric tests Trivastal versus a reference compound. Temp Medical 1982; 114.
79. Skoog I et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347: 1141–5.
80. Smith LA, Jackson MG, Bonhomme C et al. Transdermal administration of piribedil reverses MPTP-induced motor deficits in the common marmoset. Clin Neuropharmacol 2000; 23: 133–42.
81. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomized controlled trial. Br J Psychiat 2003; 183: 248–54.
81. Teri L, McCurry SM, Logsdon R et al. Training community consultants to help family members improve dementia care: a randomized controlled trial. Gerontologist 2005; 45: 802–11.
83. The American College of Rheumatology nomenclature and care definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999; 42: 599–608.
84. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al. Mild cognitive impairment – Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004; 256: 240–6.
85. Winblad B, Wimo A. Pharmacoeconomics in Alzheimer's disease. Neurodegenerative Dis 2007; 4 (1): 5.
86. Whitmer RA, Selby JV, Zou J, Karter AJ. Hypoglycemia as a major risk factor for dementia in patients with type 2 diabetes. V international congress on Vascular Dementia. Abstracts 2007; 62.
87. Van Uffelen JG, Hopman-Rock M, Chin APM et al. Protocol for Project FACT: randomized controlled trial on the effect of a walking program and vitamin B supplementation on the rate of cognitive decline and psychosocial wellbeing in older adults with cognitive impairment [ISRCTN19227688]. BMC Geriatr 2005; 5: 18.
88. Ziegler M, Caldas A, Del Signore et al. Efficacy of piribedil in acinetic-hypertonic Parkinsonian patients after 4-month combination treatment with L-Dopa. Parkinson Related Disord 2001; 7: 75.

Проноран® – оценка эффективности терапии больных с болезнью Паркинсона при моторных флуктуациях и лекарственных дискинезиях

Ю.А.Князькина
ГБУЗ Городская больница №3, Пенза

Больная Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции и проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью. БП – одна из наиболее частых неврологических патологий пожилого возраста: распространенность БП среди лиц старше 65 лет достигает 2%. Согласно популяционным исследованиям распространенность БП составляет от 120 до 180 на 100 тыс. населения, заболеваемость – от 12 до 20 случаев на 100 тыс. населения в год [1].

Применение препаратов леводопы позволяет в течение многих лет поддерживать двигательную активность пациентов и за счет этого на годы увеличить продолжительность их жизни. Но через несколько лет, а иногда и несколько месяцев после начала приема леводопы у подавляющего большинства пациентов с БП меняется реакция на леводопу – долговременная реакция ослабевает и появляются колебания эффекта леводопы (колебания двигательной активности) в течение дня, которые обозначаются как моторные флуктуации и отражают наличие лишь кратковременной реакции, сохраняющейся на протяжении лишь нескольких часов, а также появляются насильственные движения (дискинезии), которые существенно ограничивают терапевтический ресурс препаратов леводопы.

В среднем распространенность моторных флуктуаций среди больных БП увеличивается с каждым годом приема препарата леводопы примерно на 10% [2].

Помимо двигательных функций, происходят колебания и немоторных функций (вегетативных, психических или сенсорных). У 1/3 пациентов немоторные флуктуации оказывают на их состояние более неблагоприятное влияние, чем колебания моторных симптомов. Изменение реакции на леводопу проявляется и в снижении порога развития дискинезий. Таким образом, на фоне длительного приема леводопы, которую приходится назначать всем пациентам с БП, почти неизбежно возникают флуктуации и дискинезии, не только ограничивающие полезность препарата, но и у части больных перерастающие в самостоятельную, иногда главную проблему [3].

В ряде исследований показано, что риск флуктуаций и дискинезий увеличивается с повышением давности лечения, принимаемой на данный момент пациентом дозы, а также от кумулятивной (суммарной) дозы леводопы, которую тот принял в течение заболевания [4].

Известно, что на поздней стадии БП дополнительное назначение Пронорана к леводопасодержащим средствам (ЛСС) позволяет сохранить эффективность проводимой терапии при снижении дозы ЛСС. Назначение Пронорана больным с поздними стадиями БП приводит к увеличению продолжительности периода «включения», снижению продолжительности периода «выключения», нарастанию продолжительности и эффективности действия однократной дозы ЛСС, позволяет уменьшить дозу леводопы на 20–30% без потери терапевтического эффекта, а также снизить степень

выраженности лекарственных дискинезий. Кроме того, терапия Пронораном больных на разных стадиях БП вызывает улучшение повседневной активности, показателей качества жизни, уменьшение когнитивных и аффективных расстройств. Проноран® занимает особое место среди других агонистов дофаминовых рецепторов в связи с влиянием на адренергическую и норадренергическую нейротрансмиссию, что позволяет влиять на аффективные, когнитивные нарушения и ряд немоторных симптомов БП. Повышение норадренергической активности при назначении Пронорана, возможно, приводит к нейропротекторному эффекту. Очень важным является хорошая клиническая и биологическая переносимость, которая дает возможность назначать Проноран® практически каждому пациенту с БП [5].

Цель исследования – оценка влияния Пронорана на моторные флуктуации и лекарственные дискинезии в комбинированной терапии с ЛСС у больных с поздними стадиями БП.

Материалы и методы

Проведено лечение 10 пациентов с клиническим диагнозом БП, осложненная моторными флуктуациями и лекарственными дискинезиями (средняя степень тяжести по Хен–Яру у исследуемой группы больных колебалась от 2 до 4 и составила в среднем $3,3 \pm 0,64$).

Средний возраст пациентов составил $63,5 \pm 6,26$ года. Соотношение мужчин и женщин в данном исследовании составило 1:1. Средняя длительность заболевания БП составила $6,7 \pm 1,62$ года. Средняя суточная доза препаратов леводопы до начала исследования варьировала от 250 до 800 мг/сут (в среднем $559,5 \pm 138,3$ мг/сут).

У больных с поздними стадиями развития БП при длительном применении ЛСС наступают изменения клинической картины, основными проявлениями которых являются моторные флуктуации (колебания двигательной активности пациента в течение дня) и лекарственные дискинезии.

Среди моторных флуктуаций у больных с развернутой стадией БП преобладал феномен «включения-выключения» (90%). Частота встречаемости феномена «истощения» конца дозы леводопы составила 100%, феномена «застывания» – 20%, непредсказуемые «выключения» у 3 (30%) больных.

В исследуемой группе больных отмечались дискинезии «выключения» (40%), дискинезии «пика дозы» (60%).

Всем больным до коррекции лечения и в процессе комбинированной терапии проведено исследование по следующим шкалам:

1. III и IV часть Унифицированной шкалы БП – осложнения лечения (UPDRS III, IV, S.Fahn и соавт., 1987).
2. Шкала оценки тяжести моторных флуктуаций и дискинезий BSF (T.Eichhorn и соавт., 1995).
3. Модифицированный вариант опросника моторных и немоторных флуктуаций – WOQ-9 (M.Stacy и соавт., 2005).
4. Дневник больного с БП для оценки длительности и тяжести периодов «включения» и «выключения» и дискинезий (R.Hauser и соавт., 2000).

Пациентам к применяемым леводопасодержащим препаратам добавлен **Проноран®** по 1 таблетке 4–5 раз в день (суточная доза 150–200 мг). Длительность исследования составила 3 мес, причем контроль эффективности и переносимости лечения проводился через 1, 2 и 3 мес от начала комбинированной терапии.

Критериями оценки явились оценка выраженности клинических симптомов, выраженность моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий, а также оценка переносимости комбинированной терапии (по оценке врача и по оценке пациента).

Для оценки переносимости лечения применялась **Шкала переносимости в баллах**, где:

1 балл – хорошая (не отмечаются побочные эффекты);

2 балла – удовлетворительная (наблюдаются незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата);

3 балла – неудовлетворительная (имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное побочное влияние на состояние больного, требующий отмены препарата).

Результаты исследования

По Унифицированной шкале оценки БП (UPDRS) III часть (двигательная) в течение 3 мес сочетание Пронорана в дозе 150–200 мг/сут в комбинации с леводопой улучшает моторные симптомы на 14%.

Через 3 мес лечения леводопасодержащими препаратами и Пронораном отмечалось снижение степени двигательных нарушений с уменьшением показателей шкалы UPDRS на 14,6%. Повседневная активность пациентов увеличилась на 11,9% к концу 3-го месяца комбинированной терапии. Двигательная активность возросла на 13,2% от исходного уровня.

При добавлении Пронорана удалось снизить суточную дозу леводопасодержащих препаратов на 9%. Средняя суточная доза препаратов леводопы через 3 мес исследования составила в среднем $507,5 \pm 116,7$ мг/сут.

За 3 мес комбинированной терапии ЛСС с Пронораном выраженность гипокинезии, оцениваемая соответствующими пунктами III части UPDRS, уменьшилась на 6,0%, ригидности – на 8% и тремора – на 4% (табл. 1).

Добавление Пронорана к проводимой леводопасодержащей терапии уменьшало выраженность феномена истощения, оцениваемой по шкале BSF, на 16%, феномена «включения-выключения» на 23,7%.

У исследуемых больных продолжительность периода «выключения», оцениваемая по дневникам пациентов, в среднем сократилась на $0,53 \pm 0,47$ ч (уменьшилась на 21,5%) и на 23% увеличилась продолжительность периода «включения». Кроме того, отмечалось увеличение средней продолжительности действия однократной дозы ЛСС в среднем на 25 мин, что составило 5,5%.

На фоне проводимой комбинированной терапии отмечалось уменьшение выраженности дискинезий периода выключения на 37% и дискинезий пика дозы на 17,4% (табл. 2).

К концу 3-го месяца терапии хороший эффект комбинированной терапии наблюдался у 4 (40%), умеренный – у 3 (30%), минимальный – у 2 (20%), а у 1 (10%) больного эффект отсутствовал.

Побочные эффекты в виде тошноты отмечались у 2 больных в начале добавления Пронорана, которые впоследствии регрессировали на фоне приема мотилиума.

Переносимость Пронорана, по мнению врача и пациентов, хорошая (1 балл), у 80% пациентов не отмечено побочных эффектов, у 2 (20%) человек отмечен наиболее распространенный побочный эффект – тошнота в первые дни приема препарата. Случаев аллергических реакций, ортостатической гипотензии, психических расстройств не отмечено. За 3 мес приема препарата отмены и коррекции дозы не проводилось.

Таблица 1. Динамика дозы леводопы, а также показателей по III части UPDRS за время наблюдения

Показатели	Время наблюдения			
	До лечения	1-й месяц	2-й месяц	3-й месяц
Доза леводопы, мг	559,5±138,3	540,0±122,2	515,0±119,7	507,5±116,7
- исходный уровень, процент уменьшения		-3,4	-8	-9
UPDRS III, баллы	30,2±8,3	28,6±8,2	26,4±9,2	25,8±9,4
- исходный уровень, процент уменьшения		-5,3	-12,6	-14,6

Таблица 2. Динамика выраженности моторных флуктуаций и дискинезий на фоне лечения ЛСС в комбинации с Пронораном (по данным шкалы BSF)

Показатели	Время наблюдения		
	До лечения	1-й месяц	3-й месяц
Феномен «истощения конца дозы» леводопы	2,57±1,12	2,35±0,94	2,15±0,78
Феномен «включения-выключения»	1,86±0,78	1,59±0,32	1,42±0,98
Продолжительность периода «выключения»	2,46±0,65	2,14±0,54	1,93±0,72
Дискинезия пика дозы	2,3±0,76	2,1±0,81	1,9±0,94
Дискинезия выключения	3,3±1,89	2,57±2,02	2,07±1,65

Выводы

Таким образом, назначение Пронорана больным с поздними стадиями БП, получающим ЛСС, приводит к увеличению продолжительности периода «включения», снижению продолжительности периода «выключения», нарастанию продолжительности и эффективности действия однократной дозы ЛСС, уменьшению выраженности дискинезий пика дозы и периода выключения.

На поздней стадии БП дополнительное назначение Пронорана к ЛСС позволяет сохранить эффективность проводимой терапии при снижении дозы ЛСС.

Терапия Пронораном в комбинации с ЛСС пациентов на поздних стадиях БП вызывает улучшение повседневной активности, показателей качества жизни.

Также отмечена хорошая переносимость препарата, которая дает возможность назначать Проноран® практически каждому пациенту с БП.

Литература

1. Голубев ВЛ, Левин ЯИ, Вейн АМ. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: Медпресс, 1999.
2. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона. Атмосфера. Нервные болезни. 2005; 1: 10–6.
3. Шток ВН, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н.Штока, И.А.Ивановой-Смоленской, О.С.Левина. М.: Медпресс-информ, 2002; с. 87–124.
4. Левин О.С., Федорова НВ, Смоленцева ИГ. Применение агонистов дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. Диагностика и лечение экстрапирамидных заболеваний. М., 2000; с. 48–59.
5. Яхно Н.Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона. Клинич. фармакология и терапия. 1994; 3–4: 92–7.

Индекс лекарственных препаратов:

Пирибедил: Проноран® (Лаборатории Сервье)

————— ★ —————

Влияние Пронорана на депрессивные расстройства при болезни Паркинсона

А.А.Пилипович

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Депрессия – частый спутник болезни Паркинсона (БП). Данные о распространенности депрессии при БП в зарубежной литературе варьируют от 2,7 до 90%, что свидетельствует о некоторых затруднениях при диагностике данного состояния у пациентов с БП. При анализе 104 исследований были определены средние цифры распространенности депрессии при БП: 17% – для большой депрессии, 22% – для малой депрессии и 13% – для дистимии. В целом клинически значимые симптомы депрессии были выявлены у 35% пациентов [1]. Считается, что депрессия при БП имеет несколько составляющих. Она является реакцией на наличие БП, определенную роль при этом играет возрастной фактор (приближающаяся старость, сопутствующие заболевания, смерть близких, непонимание в семье), и, наконец, имеется эндогенный, первичный компонент, позволяющий расценивать депрессию как характерный симптом БП [2]. Таким образом, эндогенная депрессия усиливается экзогенными, внешними влияниями. Возникновение эмоциональных нарушений, в частности депрессии, при БП связывают с нейрохимическими нарушениями, главным образом, с дефицитом норадреналина и серотонина, возникающим при дегенерации ядер шва, а также с недостатком допаминергического возбуждения орбитофронтальной коры [3].

Примерно в 20% случаев депрессия предшествует появлению других симптомов БП. Возможными факторами риска для возникновения депрессии при БП считаются женский пол, молодой возраст начала заболевания, правосторонняя симптоматика, выраженные нарушения походки и брадикинезия [3]. Замечено, что явления депрессии и тревоги нарастают во время off-периода, в то время как on-период может сопровождаться эйфорией и гипоманиакальным состоянием [4]. Депрессию также считают фактором риска для развития деменции, и ее наличие у пациентов с БП влияет на когнитивные показатели, особенно на память и лобные функции [3].

Многие пациенты с БП (около 20%) страдают от симптомокомплекса, включающего анергию, ангедонию, апатию и пассивность. Некоторые авторы считают, что комплекс этих признаков является отдельным от депрессии и имеет иную природу, поскольку такие пациенты отрицают наличие характерных для депрессии черт, таких как чувство печали, вины, безнадежности, пессимизма, и плохо откликаются на обычное лечение депрессии.

Пациенты с БП страдают тревожными расстройствами (25–75%), среди которых наиболее часто встречаются паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство и социальная фобия. Сочетание депрессивных и тревожных расстройств встречается примерно у 20% пациентов с БП. Кроме того, нередко выявляются нарушения сна в виде трудностей засыпания, чуткого сна и дневной сонливости, синдром беспокойных ног, яркие сновидения и галлюцинации. Перечисленные нарушения также могут быть первичными, связанными с нарушением обмена дофамина, или могут возникать из-за проявлений депрессии [5].

Таким образом, эмоциональные нарушения не менее характерны для БП, чем нарушения двигательных функций. Вопрос о степени их взаимосвязи и патогенетических механизмах остается до конца не изученным.

Учитывая, что эмоциональные расстройства при БП часто не меньше, чем двигательные, влияют на качество жизни пациентов, необходимо дальнейшее изучение их структуры, патогенеза и возможностей коррекции. С этой целью было обследовано 60 человек с БП (30 мужчин и 30 женщин), средний возраст больных составил $65 \pm 1,2$ года (от 44 до 78 лет). Каждому испытуемому проводилось клиническое неврологическое, нейропсихологическое и анкетное исследование до начала терапии Пронораном, а также через 1,5 и через 6 мес терапии. Проноран назначался в дозе 150–250 мг.

Пациенты включались в исследование в соответствии с критериями идиопатической БП Банка данных мозга [6]. Критериями исключения были: вторичный паркинсонизм, прием агонистов дофаминовых рецепторов в течение последних 2 мес, значимая ортостатическая гипотензия, эпилепсия, острое психическое нарушение или другой первичный психиатрический диагноз, прием психотропных препаратов (нейролептиков, снотворных, антидепрессантов), наличие тяжелой соматической патологии, любая хирургическая операция на головном мозге в анамнезе.

Стадия заболевания в общей группе пациентов по шкале Hoehn и Yahr составила $2,3 \pm 0,08$, средняя продолжительность заболевания – $4,7 \pm 0,46$ года (от 1 до 19 лет). Средний балл по шкале качества жизни Шваба и Энгланда составил 74,5% (от 50 до 90%). Препараты леводопы получали 32 пациента ($251,75 \pm 37,21$ мг). Количественная оценка двигательных нарушений осуществлялась с помощью унифицированной шкалы БП Фана и Элтона (1987 г. – UPDRS).

В соответствии с результатами комплексного нейропсихологического исследования выраженные когнитивные нарушения были обнаружены у 32 человек, из них у 12 пациентов когнитивные нарушения достигали степени деменции. К группе с грубыми когнитивными нарушениями были отнесены пациенты, активные жалующиеся на нарушения памяти, дезадаптированные в плане когнитивных функций в быту, набравшие менее 27 баллов по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и имеющие нарушения гнозиса и/или праксиса.

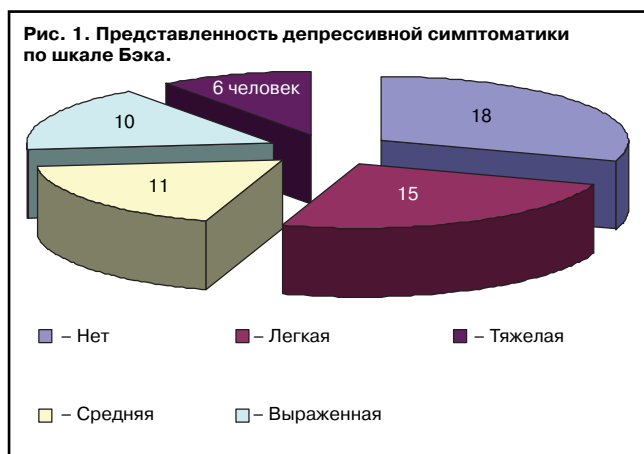
Наличие и выраженность депрессии оценивались по шкалам Гамильтона (M. Hamilton, 1987) и Бека [7]. Наличие депрессии устанавливалось при 14 и более баллов по шкале Гамильтона и 10 и более баллов по шкале Бека (10–15 баллов – мягкая степень, 16–19 – умеренная, 20–29 – выраженная, 30–63 – тяжелая).

Применялись также анкетные методы оценки вегетативных нарушений [8].

Для статистической обработки полученных данных использовали факторный и корреляционный анализ статистического пакета SPSS 10.

Оценка аффективных нарушений до начала терапии Пронораном

Депрессия по шкалам Гамильтона и Бека обнаружилась у 42 пациентов (70%), из них по шкале Гамильтона – у 12 и по шкале Бека – у 42 человек (рис. 1). Средний балл по шкале Гамильтона и Бека составил $9,6 \pm 0,74$ и $16,91 \pm 1,31$ соответственно.



Была обнаружена статистически значимая корреляционная (табл. 1) связь между уровнем депрессии и следующими показателями:

- стадией заболевания;
- выраженностью гипокинезии;
- выраженностью постуральных нарушений;
- шкалы активности Шваба и Энгланда;
- субшкалы качества жизни UPDRS II;
- моторной шкалы UPDRS III;
- субшкалы UPDRS IV;
- шкалы вегетативных нарушений;
- когнитивных нарушений;
- возрастом;
- полом.

Полученные корреляции показывают взаимосвязь депрессии с прогрессированием болезни и снижением качества жизни пациентов. Депрессия коррелирует как с двигательными симптомами БП – тяжелой постуральной неустойчивостью и гипокинезией, так и с немоторными симптомами – снижением когнитивных функций, вегетативными нарушениями, что указывает на взаимосвязь патогенетических механизмов данных расстройств.

При проведении сравнительного анализа (табл. 2) выявлено, что у пациентов с легкими стадиями БП показатели шкал Гамильтона и Бэка были достоверно меньше, чем у пациентов с тяжелыми стадиями. При сравнении показателей шкал в группах пациентов с разными формами заболевания достоверных отличий не определялось. Пациенты с выраженными когнитивными нарушениями отличались от пациентов без выраженных когнитивных нарушений более высоким баллом по шкалам Гамильтона и Бэка. У пациентов, принимающих Мадопар®, выявлялись достоверно более высокие баллы по шкалам Гамильтона и Бэка, чем у пациентов, не принимающих Мадопар®.

Таким образом, оказалось, что у пациентов, принимающих Мадопар®, с тяжелыми стадиями БП и выраженными когнитивными нарушениями депрессия более выражена, чем у пациентов, не принимающих Мадопар®, с легкими стадиями и отсутствием когнитивных нарушений. Форма заболевания у наших пациентов не влияла на выраженность депрессии. Увеличение выраженности депрессии с нарастанием тяжести заболевания можно объяснить наличием общего патогенеза нейрохимических нарушений (дефицит дофамина, нарушение соотношения дофамина и серотонина, а также других медиаторов) при двигательных, аффективных и когнитивных расстройствах, который положительно связан со снижением активности преимущественно мезолимбической и мезокортикальной дофаминергических систем. Снижение активности мезолимбической дофаминергической системы связывают с ангедонией, отсутствием мотиваций и апатией, т.е. нарушением организации целенаправленного мо-

Таблица 1. Корреляционные показатели уровня депрессии

Показатели	Шкала Гамильтона		Шкала Бэка	
	Коэффициент корреляции Пирсона, r	Уровень значимости, p	Коэффициент корреляции Пирсона, r	Уровень значимости, p
Стадия заболевания	+0,5	0,0001	+0,6	0,0001
Гипокинезия	+0,4	0,002	+0,5	0,0001
Постуральные нарушения	+0,46	0,0001	+0,56	0,0001
Шкала Шваба и Энгланда	-0,58	0,0001	-0,7	0,0001
UPDRS II	+0,53	0,0001	+0,65	0,0001
UPDRS III	+0,42	0,001	+0,48	0,0001
UPDRS IV	+0,49	0,0001	+0,37	0,006
Шкала вегетативных нарушений	–	–	+0,44	0,025
Когнитивные нарушения	+0,34	0,008	–	–
Возраст, лет	+0,29	0,026	+0,35	0,01
Пол	+0,37	0,004	+0,47	0,0001

Таблица 2. Фоновые показатели депрессии в разных группах пациентов

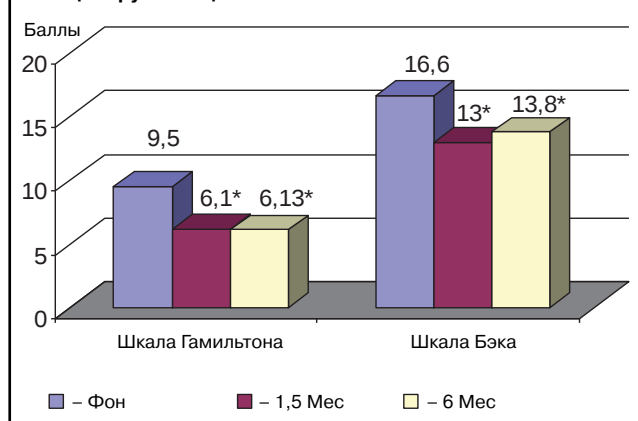
Группа	Среднее ± стандартная ошибка	
	Шкала Гамильтона (норма <14)	Шкала Бэка (норма <10)
С легкими стадиями (I–II)	8,20±1,30	12,75±1,38
С тяжелыми стадиями (III–IV)	11,80±2,14*	23,05±2,62*
Преимущественно дрожательная форма	10,58±1,51	18,67±2,81
Преимущественно ригидная форма	9,45±0,98	15,58±,36
Без когнитивных нарушений	7,31±0,85	13,64±1,37
С когнитивными нарушениями	11,47±1,06*	19,63±2,00*
Не принимающие Мадопар®	7,86±0,92	14,38±1,35
Принимающие Мадопар®	11,23±1,08*	19,17±2,11*

*Здесь и в рис. 2–8: достоверные значения обозначены $p \leq 0,05$.

Таблица 3. Распределение пациентов по группам

	Монотерапия Пронораном		Проноран + Мадопар®	
	1-я группа (n)	2-я группа (n)	3-я группа (n)	4-я группа (n)
Стадия	Начальная (18)	Развернутая (10)	Начальная (12)	Развернутая (20)
Форма	Дрожательная (6)	Акинетико-ригидная (12)	Дрожательная (6)	Акинетико-ригидная (12)
Выраженность когнитивного дефекта	Легкая (16)	Тяжелая (12)	Легкая (12)	Тяжелая (20)

Рис. 2. Влияние Пронорана на показатели депрессии в общей группе пациентов с БП.



тивированного поведения [2, 9]. Увеличение тяжести депрессии у пациентов с БП может быть обусловлено также психологической реакцией на усугубление дви-

гательных нарушений. Определенную роль в развитии депрессии у пациентов с БП играет длительный прием леводопосодержащих средств. В нашем исследовании было выявлено, что у ряда пациентов, принимающих Мадопар®, депрессия более выражена, чем у пациентов, не принимающих Мадопар®, на что уже обращалось внимание других авторов.

Влияние Пронорана на аффективные нарушения пациентов с БП

На фоне приема Пронорана показатели депрессии по шкалам Гамильтона и Бэка в общей группе больных достоверно снизились на 35 и 22% соответственно (рис. 2).

Для исследования эффективности Пронорана у разных категорий пациентов отдельно анализировались и сравнивались группы пациентов, получающих леводопосодержащие препараты; с начальными (I–II) и развернутыми (2,5–4 по Хену и Яру) стадиями заболевания; с преобладанием в клинической картине дрожательного или акинетико-ригидного синдрома; с различной выраженностью когнитивных нарушений (легкие нарушения – менее 27 баллов по шкале MMSE,

Рис. 3. Влияние Пронорана на показатели шкалы Гамильтона в группах с разной тяжестью БП.

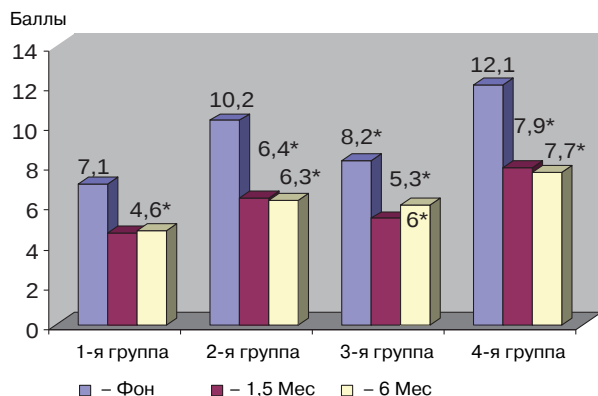


Рис. 4. Влияние Пронорана на показатели опросника Бэка в группах с разной тяжестью БП.

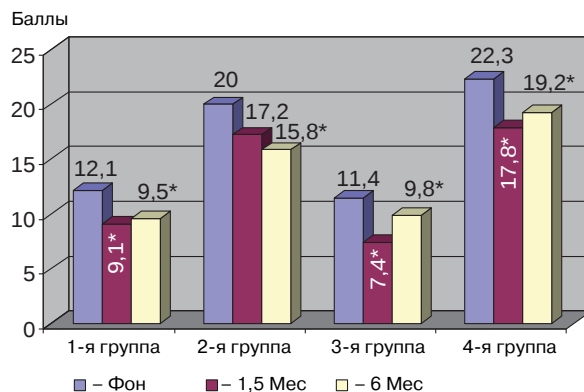


Рис. 5. Влияние Пронорана на показатели шкалы Гамильтона в группах с разными формами БП.

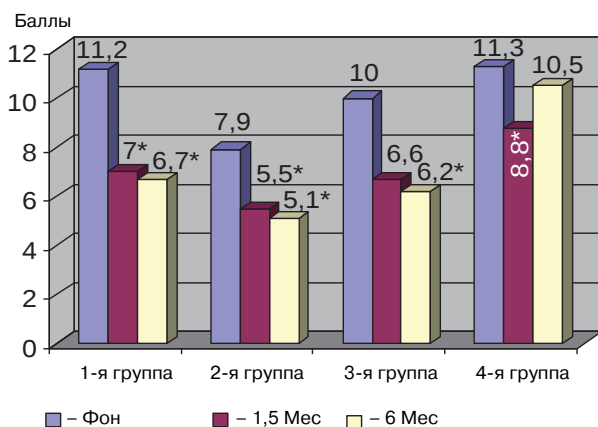


Рис. 6. Влияние Пронорана на показатели опросника Бэка в группах с разными формами БП.

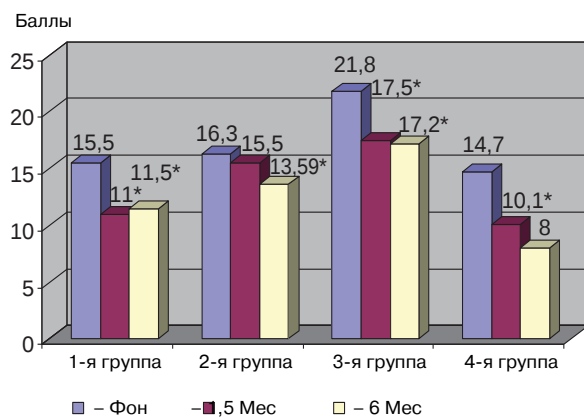


Рис. 7. Влияние Пронорана на показатели шкалы Гамильтона в группах с разной степенью выраженности когнитивного дефекта.

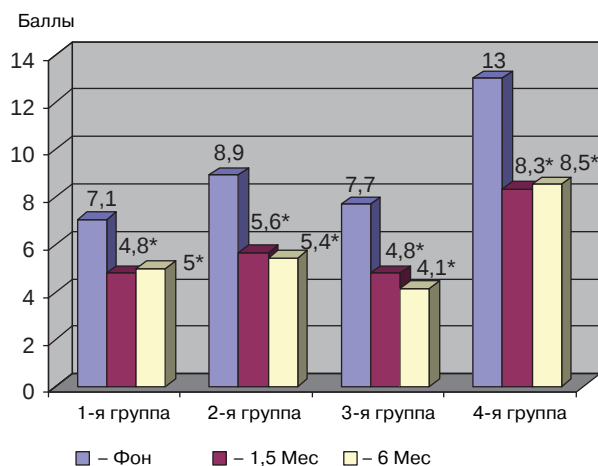
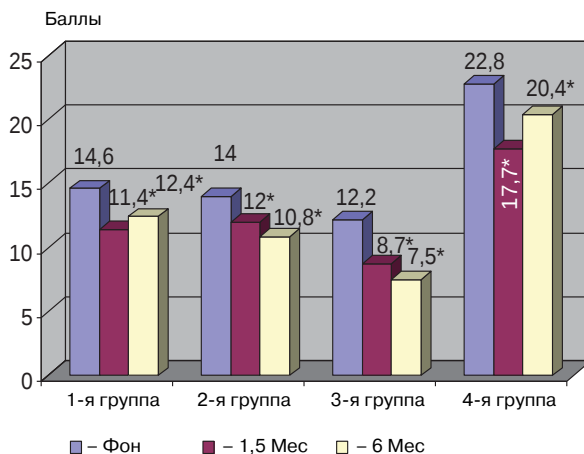


Рис. 8. Влияние Пронорана на показатели опросника Бэка в группах с разной степенью выраженности когнитивного дефекта.



тяжелые – менее 27 баллов). Распределение пациентов по группам приведено в табл. 3.

Проноран оказал положительный эффект на пациентов как с легкими, так и с тяжелыми стадиями заболевания (рис. 3, 4). При сравнении степени изменения среднего балла в группах было выявлено достоверное отличие между 1 и 4-й группами по шкале Гамильтона. $\Delta_{(фон-2изм.)}$ и $\Delta_{(фон-3изм.)}$ в 1-й группе (2,44 и 2,43 соответственно) была достоверно меньше, чем в 4-й группе

(4,15 и 4,13 соответственно), что можно объяснить большим влиянием Пронорана на пациентов с тяжелой стадией заболевания и комплексной терапией по сравнению с монотерапией Пронораном при легких стадиях БП.

Во всех группах с различными формами заболевания (рис. 5, 6) Проноран оказал положительный эффект, но в 4-й группе пациентов с акинетико-ригидной формой на комплексной терапии улучшение оказалось кратко-

временным, и через 6 мес средний балл по обоим шкалам вернулся к прежнему уровню.

Во всех группах с разной выраженностью когнитивного дефекта (рис. 7, 8) Проноран оказал положительный эффект. При сравнении степени изменения среднего балла в 4-й группе было выявлено более значительное изменение среднего балла по шкале Гамильтона по сравнению с 1-й группой $\Delta_{\text{(фон-2изм)}}$; 4-я группа – 4,22 и 1-я группа – 2,4.

Результаты 6-месячной терапии Пронораном в дозе 150–250 мг показали его хорошую эффективность в отношении двигательных и депрессивных расстройств при БП, что привело к очевидному повышению качества жизни пациентов.

Уменьшение выраженности депрессии при терапии Пронораном является существенным положительным моментом в действии препарата. В литературе уже приводились данные об уменьшении депрессии на фоне приема Пронорана у пациентов с БП [4, 10–12], что связывается с его дофаминергическими эффектами на мезолимбическую систему, а также норадренергическими эффектами [13, 14]. В данном исследовании проведен более детальный анализ изменения показателей депрессии у различных групп пациентов с БП и показано, что Проноран снижает уровень депрессии у пациентов с любой стадией и формой БП, независимо от наличия когнитивных нарушений. При этом наибольшая эффективность отмечается у больных, принимающих Мадопар®, с тяжелыми стадиями и с выраженными когнитивными нарушениями. Последнее наблюдение, вероятно, можно объяснить большей частотой встречаемости и исходно большей выраженностью депрессии у данной категории пациентов, а также потенцированием действия Пронорана и леводопосодержащих средств.

Литература

1. Reijnders JS, Ebrt U, Weber WE et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 183–9.

2. Chaudhuri KR, Tolosa E, Schapira A, Poewe W. *Non – Motor Symptoms of Parkinson's Disease*. Oxford University Press – 2009.
3. Ring HA, Serra-Mestres J. *Neuropsychiatry of the basal ganglia*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 12–21.
4. Федорова НВ, Артемьева ЕГ. Применение пронорана – современного агониста дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. Информационное письмо. М., 2003.
5. McGeer PL, Yasojima K, McGeer EG. Association of interleukin-1 beta polymorphisms with idiopathic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2002; 326: 67–9.
6. Голубев ВЛ, Левин ЯИ, Вейн АМ. *Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма*. М: МЕДпресс, 1999.
7. Вейн АМ, Вознесенская ТГ, Голубев ВЛ, Дюкова ГМ. *Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение)*. М., 2007.
8. Вейн АМ, Вознесенская ТГ, Голубев ВЛ и др. *Заболевания вегетативной нервной системы. Руководство для врачей*. Под ред. АМ Вейна. М: Медицина, 1991.
9. Крупина НА, Крыжановский ГН. Недостаточность дофаминергической низростриарной системы как дизрегуляторный механизм дофаминзависимого депрессивного синдрома. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2003; 4: 42–6.
10. Watts RL. The role of dopamine agonists in early Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 34–48.
11. Ziegler M, Rondot P. Activity of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study. *Presse Med* 1999; 28: 1414–8.
12. Brocco M, Dekeyne A, Papp M et al. Antidepressant-like properties of the anti-Parkinson agent, piribedil, in rodents: mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol* 2006; 17 (7): 559–72.
13. Левин О.С., Федорова НВ, Смоленцева ИГ. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. *Рус. мед. журн.* 2000; 15: 643–6.
14. Millan MJ. From the cell to the clinic: a comparative review of the partial D_2/D_3 receptor agonist and $\alpha 2$ -adrenoceptor antagonist, piribedil, in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacol Ther* 2010; 128 (2): 229–73.
15. Anguenot A, Loll PY, Neau JP. Depression et maladie de Parkinson: etude d'une serie de 135 parkinsoniens. *Can J Neurol Sci* 2002; 29 (2): 139–46.

Индекс лекарственных препаратов:

Пирибедил: Проноран (Лаборатории Сервье)

————— *

Малиновская С.Ю., Бутина Л.В., Малиновский С.В.
*МУЗ Клиническая поликлиника № 5,
МУЗ Городская клиническая больница № 1 им. М.Н. Горбуновой,
МУЗ Городская клиническая станция скорой медицинской помощи,
г. Кемерово*

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

В настоящее время около 15 % населения мира составляют лица пожилого и старческого возраста. Ожидается, что в ближайшее время их численность еще более возрастет. Указанная демографическая тенденция повышает актуальность гериатрической проблематики для клинической медицины.

По статистике от 50 до 75 % пожилых людей жалуются на повышенную забывчивость и снижение умственной работоспособности. В соответствии с характером и выраженностью нарушений, выделяют четыре основных синдрома нарушения памяти и других когнитивных функций у пожилых:

- физиологические, инволютивные изменения когнитивных способностей, которые не приводят к существенным объективным или субъективным трудностям в повседневной жизни;
- забывчивость, по преимуществу субъективного характера, в отсутствие объективного подтверждения когнитивных нарушений, выходящих за пределы возрастной нормы;
- умеренные когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, которые подтверждаются с помощью объективных методов исследования, но не приводят к утрате независимости и самостоятельности пациента;
- деменция: выраженные когнитивные расстройства, которые приводят к утрате профессиональной, социальной или бытовой компетентности.

Распространенность синдрома умеренных когнитивных нарушений в популяции составляет от 11 до 17 % лиц старше 65 лет. Умеренные когнитивные нарушения (УКН) в большинстве случаев имеют тенденцию к нарастанию по выраженности. По данным разных исследований, от 12 до 25 % УКН в течение одного года трансформируются в деменцию, а за четыре года наблюдения деменция развивается у 55-70 % пациентов с УКН. Этим синдром УКН принципиально отличается от связанных со старением когнитивных нарушений, при которых нарушения памяти и внимания носят практически стационарный характер.

Терапия когнитивных расстройств должна быть направлена, во-первых, на замедление прогрессивных нарушений, во-вторых, на уменьшение выраженности уже имеющихся нарушений с целью повышения качества жизни. Во всех случаях когнитивных расстройств целесообразно:

- лечение сопутствующих соматических заболеваний, которые могут негативно отражаться на высших мозговых функциях;
- коррекция дисметаболических и эмоциональных нарушений;
- устранение корригируемых факторов риска церебральной ишемии;
- применение нейропротекторов.

В конце прошлого и начале этого века был проведен ряд исследований с применением функциональной визуализации. Так, в работах с применением позитронно-эмиссионной томографии и функциональной МРТ было показано, что биодоступность D2-рецепторов полосатых тел к дофамину уменьшается с возрастом и достоверно коррелирует с результатами выполнения пожилыми лицами тестов на внимание и память (Volkow N. et al., 1998; Vasman et al., 2002). Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что закономерно возникающая в пожилом возрасте легкая дофаминергическая недостаточность

играет важную роль в патогенезе возрастных нарушений памяти и внимания.

Из дофаминергических препаратов наиболее перспективными в отношении положительного когнитивного эффекта являются агонисты дофамина, к которым относится проноран, оказывающий избирательное воздействие на рецепторы класса D2/D3, а также имеющий как дофаминергические, так и норадренергические свойства.

Между тем, имеющиеся сегодня в распоряжении врача возможности фармакологического вмешательства в церебральные нейрхимические процессы в широкой клинической практике используются недостаточно. На сегодняшний день наиболее назначаемыми в России препаратами для лечения когнитивной дисфункции остаются, так называемые, «сосудистые» и «метаболические» средства, применение которых не имеет надежной доказательной базы.

Цель работы — оценка эффективности пронорана у пожилых больных с синдромом умеренных когнитивных нарушений сосудистой этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен скрининг 100 пациентов в возрасте старше 60 лет, последовательно пришедших на прием в поликлинику. Проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания, жизни, осмотр неврологического статуса, нейропсихологическое тестирование. Было отобрано 24 человека с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия 2 стадии в соответствии с общепринятыми критериями. У всех исследованных пациентов отмечался синдром умеренных когнитивных расстройств. Диагностическими критериями синдрома УКР являются предъявление жалоб на снижение памяти, внимания, умственной работоспособности, на повышенную утомляемость, забывчивость, результаты КШОПС (Краткая Шкала Оценки Психического Статуса) от 25 до 27 баллов при любом результате Теста Рисования Часов или результат КШОПС более 27 баллов при Тесте Рисования Часов менее 9 баллов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было отобрано 24 пациента: 15 женщин и 9 мужчин в возрасте от 60 до 84 лет (средний возраст 68,7 лет), имеющих образование: высшее 7 человек, среднее 12, неоконченное среднее 5. Социально-трудовой статус группы: пенсионеры 15, служащие 5, рабочие 3, предприниматели 1 человек. 6 пациентов имеют 2 группу инвалидности.

Пациенты были разделены на три группы, сопоставимые по возрасту, полу и социально-трудовому статусу. В каждую группу вошли по 8 человек. В первую группу вошли пациенты, которые не принимали в течение последних двух недель сосудистые или ноотропные препараты. Проноран назначался в дозе 50 мг один раз в день в виде монотерапии. Во второй группе пациенты переводились с получаемой ранее терапии нарушений памяти и внимания на проноран в дозе 50 мг один раз в день в виде монотерапии. Пациентам третьей группы, которые принимали в течение не менее двух недель

сосудистые и ноотропные препараты и при этом продолжали жаловаться на забывчивость, к терапии добавлялся проноран в дозе 50 мг один раз в день.

Оценка эффективности терапии проводилась через 6 и 12 недель от начала лечения, независимо от принадлежности к той или другой терапевтической группе. Через 6 и 12 недель после начала терапии оценивалось, изменилось ли состояние пациентов на фоне принимаемого лечения, снова проводилось нейропсихологическое тестирование (КШОПС, Тест Рисования Часов)

Анализ динамики нейропсихологических показателей прошедших курс лечения пациентов свидетельствует об уменьшении на фоне лечения общей тяжести когнитивных расстройств, улучшении мнестических и психомоторных функций во всех терапевтических группах, независимо от приема ноотропных препаратов.

Очень важно, что при терапии пронораном отмечено уменьшение субъективных неврологических симптомов, таких как головная боль (94,7 % больных),

головокружение (87,5 %), шум в голове (89,9 %), нарушение сна (76,4 %), утомляемость (98 %), улучшение настроения (97,4 %). Это способствовало значительному улучшению самочувствия пациентов.

Все участники программы отметили хорошую переносимость пронорана. За 12 недель приема препарата отмены и корректировки дозы не проводилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что проноран достоверно улучшает когнитивные функции (концентрация внимания, непосредственное запоминание, воспроизведение, мышление), что подтверждено увеличением суммарного балла при проведении нейропсихологических тестов; достоверно уменьшает аффективные расстройства; значительно улучшает общее самочувствие у 88 % пациентов через три месяца терапии; обеспечивает высокую переносимость, не влияет на жизненно важные функции организма; сочетается со всеми лекарственными препаратами для лечения соматической патологии.



DOI: 10.12731/2658-6649-2020-12-4-38-83

УДК 616.891

ПИРИБЕДИЛ: ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ В ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

Быков Ю.В., Беккер Р.А.

Цель исследования. Представить читателю данные о рецепторном профиле и спектре фармакологической активности пирибедила (исторически первого не эрголинового агониста D_2 и D_3 подтипов дофаминовых рецепторов), о механизмах его терапевтического эффекта, о показаниях к его применению в психиатрии и наркологии (т.е., за пределами изначального его показания в неврологии при лечении болезни Паркинсона), и о доказательной базе для его применения при различных психических и наркологических расстройствах.

Методология проведения работы. Мы провели поиск и изучение литературных данных о пирибедиле в поисковых системах и базах данных PubMed, Google Scholar, Science Direct, Ki Database, с использованием соответствующих ключевых слов.

Результаты. Найденные нами в ходе составления настоящего обзора литературные данные свидетельствуют о том, что пирибедил может обладать, помимо антипаркинсонических свойств, также антидементным, прокогнитивным (ноотропным), антиамнестическим, антидепрессивным, анксиолитическим, анальгетическим, сосудорасширяющим (особенно в отношении церебральных сосудов) эффектами. Он также способен снижать секрецию пролактина и ряда других стрессовых гормонов. Эти свойства пирибедила могут обуславливать его эффективность в составе комплексной терапии различных форм деменций, лёгких и умеренных когнитивных нарушений, депрессивных и тревожных расстройств, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, соматоформных и других хронических болевых расстройств, синдрома деперсонализации-дереализации, а также в качестве корректора побочных эффектов антипсихотиков и средства, уменьшающего негативную симптоматику, при лечении шизофрении и расстройств шизофренического спектра.

Область применения результатов. Результаты этого обзора заслуживают самого широкого применения в психиатрии, наркологии и неврологии.

Ключевые слова: *пирибедил; депрессивные расстройства; когнитивные нарушения; синдром дефицита внимания и гиперактивности; соматоформный болевой синдром; шизофрения; тревожные расстройства; синдром деперсонализации-дереализации; алкогольная зависимость.*

PIRIBEDIL: INDICATIONS FOR ITS USE IN PSYCHIATRY AND ADDICTION MEDICINE

Bykov Yu. V., Bekker R. A.

Purpose. Our goal in compiling this review was to provide the reader with the comprehensive data on the receptor profile and the spectrum of pharmacological activity of piribedil (which was historically the first non-ergoline agonist D₂ and D₃ subtypes of dopamine receptors). Then we will discuss the putative mechanisms of its therapeutic effect, the indications for its use in psychiatry and addiction medicine (i.e., beyond its original indication in neurology, which was the treatment of Parkinson's disease), and present to the reader the existing evidence base for its use in various mental and substance use disorders.

Methodology. We have searched and reviewed the available scientific data on piribedil in search engines and databases PubMed, Google Scholar, Science Direct, Ki Database, with the use of corresponding keywords.

Results. The data we have found in the process of compilation of this review indicate that, in addition to its well-known antiparkinsonian properties, piribedil may also have antidementic, pro-cognitive (nootropic), anti-amnestic, antidepressant, anxiolytic, analgesic, and vasodilating properties. The vasodilating effect of piribedil is most evident in small cerebral vessels. Piribedil also can reduce the secretion of prolactin and several other stress hormones. These properties of piribedil can determine its effectiveness as a part of the combination therapy in various forms of dementia, in mild to moderate cognitive impairment, in depressive and anxiety disorders, in attention deficit hyperactivity disorder, in somatoform and other chronic pain disorders, in depersonalization-derealization syndrome, and also as a corrector for side effects the effects of antipsychotics and as a measure to reduce negative symptoms in the treatment of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders.

Practical implications. The results we have presented in this review deserve the widest application in psychiatry, addiction medicine and neurology.

Keywords: *piribedil; depressive disorders; cognitive impairments; attention deficit hyperactivity disorder; somatoform pain disorder; schizophrenia; anxiety disorders; depersonalization-derealization syndrome; alcohol use disorder.*

Введение

Уже достаточно давно было известно, что болезнь Паркинсона (БП) связана с нарушением дофаминергической нейромедиации и с гибелью дофаминергических нейронов головного мозга (ГМ), прежде всего – нейронов чёрной субстанции. Также давно было известно и о лечебном эффекте леводопы при БП. Затем было показано, что леводопа малоэффективна в поздних стадиях БП, когда в ГМ уже остаётся мало функционирующих дофаминергических нейронов, способных синтезировать дофамин из леводопы. С этого времени усилия учёных всего мира были направлены на то, чтобы создать синтетические агонисты дофаминовых D_2/D_3 рецепторов (АДР). Они могли бы имитировать лечебный эффект леводопы при БП, но в отличие от неё не требовали бы метаболической активации в ЦНС (превращения из прекурсора в активное соединение), а напрямую активировали бы нужный подтип рецепторов. Таким образом, прямые D_2/D_3 агонисты, в отличие от леводопы, могли бы сохранять эффективность даже в поздних стадиях БП [1].

Позже было также показано, что с нарушениями дофаминергической нейромедиации связана не только БП, но и ряд психических расстройств, в частности, некоторые формы депрессивных и тревожных расстройств, в том числе резистентные к стандартной терапии антидепрессантами (АД), из-за чего даже появились термины «дофамин-зависимая депрессия» и «дофамин-зависимая тревога», а также когнитивные нарушения (КН) различного генеза, синдром дефицита внимания с гиперактивностью или без таковой (СДВ/СДВГ), шизофрения и расстройства шизофренического спектра (РШС) и др. Кроме того, прямые D_2/D_3 агонисты также стали рассматриваться в качестве перспективных средств для коррекции некоторых вызванных антипсихотиками (АП) побочных эффектов (ПЭ), таких, как экстрапирамидный синдром (ЭПС), акатизия, гиперпролактинемия (ГП), нейролептик-индуцированный дефицитарный синдром (НИДС) и др. В связи с этим как леводопа, так и прямые D_2/D_3 агонисты стали рассматриваться как терапевтически ценные препараты не только в неврологии, но и в психиатрии [1].

Исторически первыми синтезированными прямыми D_2/D_3 агонистами являлись так называемые эрголиновые производные, или производные алкалоидов спорыньи – бромокриптин, перголид, лизурид и другие. Однако с их клиническим применением связан ряд проблем. Дело в том, что эрголиновые производные имеют тенденцию связываться не только с D_2 и D_3 подтипами дофаминовых рецепторов, но и с рядом подтипов серотониновых и адренергических рецепторов, а также оказывать пря-

мое вазоконстрикторное (сосудосуживающее) действие на гладкую мускулатуру сосудов, подобно эрготамину, эргокорнину и другим алкалоидам спорыньи, от которых они происходят. Это приводит к развитию множества нежелательных ПЭ, таких, как ортостатическая гипотензия (ОГ) из-за сильного α_1 -адреноблокирующего действия, анорексия, галлюцинации и психозы из-за агонизма к 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} рецепторам, жалобы на похолодание конечностей и даже развитие эрготизма с гангреной пальцев из-за сильной периферической вазоконстрикции и др. Кроме того, некоторые эрголиновые производные способны при длительном приёме вызывать фиброзные изменения во внутренних органах (сердце, лёгких, органах брюшной полости) [2].

Поэтому учёные искали способы создания более селективных D₂/D₃ агонистов, не из числа эрголиновых производных. Одним из первых таких препаратов стал пирибедил [2]. Пирибедил впервые поступил в продажу в 1969 году и сегодня широко используется в неврологической и психиатрической практике в европейских, азиатских и латиноамериканских странах, а также в России [3]. Однако в США он до сих пор не одобрен для клинического применения из-за жёсткой позиции FDA [4].

Данная наша статья посвящена рассмотрению доказательной базы для применения пирибедила исключительно в психиатрии, так как о его применении в неврологии (в частности, для лечения БП) до нас уже написано достаточно много.

Фармакокинетика

Пирибедил быстро и почти полностью (95-98%) абсорбируется из ЖКТ и интенсивно распределяется во всех органах и тканях организма [5].

Период полувыведения (T_{1/2}) пирибедила составляет 6-10 часов. Это почти в 4 раза превышает T_{1/2} стандартных (непролонгированных) препаратов леводопы, и в 2 раза превышает T_{1/2} бромокriptина. При длительном приёме T_{1/2} пирибедила удлиняется до 21-24 часов. Таким образом, при постоянном приёме пирибедила его концентрация в крови остаётся относительно стабильной на протяжении суток. Большой T_{1/2} пирибедила обеспечивает более стабильную его концентрацию в плазме и более стабильный и предсказуемый в течение суток антипаркинсонический эффект, отсутствие феномена «включения-выключения» и дискинезий при его применении [5].

Пирибедил подвергается интенсивному окислительному метаболизму в печени. Выводится как сам пирибедил, так и его метаболиты в основном

с мочой: 75% всосавшегося в ЖКТ пирибедила экскретируется почками в виде метаболитов [5].

Фармакодинамика

Пирибедил является высокоаффинным агонистом постсинаптических D_2 , D_3 и D_4 рецепторов ($K_i = 131,8$ nM, $234,4$ nM и $301,9$ nM, соответственно) [6, 7]. Эти дофаминергические свойства обуславливают его антипаркинсоническую и, во многом, также антидепрессивную и анксиолитическую активность. В механизмах антидепрессивного и анксиолитического действия пирибедила большее значение придаётся агонизму по отношению к пре- и постсинаптическим D_3 рецепторам, чем к D_2 или D_4 рецепторам [7, 8, 9, 10].

По аналогии можно вспомнить, что антидепрессивное и анксиолитическое действие арипипразола тоже связывают во многом с его парциальным агонизмом именно к D_3 рецепторам (в противоположность полному агонизму у большинства других АП), в то время как с его парциальным агонизмом к D_2 рецепторам связывают его антипсихотическое действие [1, 11].

Кроме того, пирибедил также является высокоаффинным антагонистом пресинаптических α_2 -адренергических рецепторов всех трёх подтипов (α_{2A} , α_{2C} и, в меньшей степени, также α_{2B} ; $K_i = 89,1$ nM, $69,1$ nM и $288,4$ nM, соответственно) [6, 10, 12]. Это свойство пирибедила также может объяснять его антидепрессивную и анксиолитическую активность, и может вносить свой вклад в его антипаркинсонический эффект, так как блокада пресинаптических тормозных α_2 -адренорецепторов приводит к усилению выделения серотонина, дофамина и норадреналина в синапс [6]. Этот механизм, в частности, признаётся одним из основных механизмов антидепрессивного и анксиолитического действия миртазапина и миансерина [1], а также таких препаратов, как пирроксан, хлорпротиксен, алимемазин [13, 14].

Пирибедил также является умеренным парциальным агонистом 5-HT_{1A} рецепторов с $K_i = 446,6$ nM [9]. Тем не менее, при такой величине аффинитета это его свойство может являться клинически значимым и вносить вклад как в его антидепрессивную, так и в антипаркинсоническую, анксиолитическую и седативную активность, по аналогии с парциальным 5-HT_{1A} агонистом буспироном или с уже упоминавшимся арипипразолом, также обладающим аффинностью к этому рецептору [1, 9, 11].

Пирибедил, в отличие от эрголиновых производных, таких, как бромокриптин, перголид, лизурид, практически не обладает агонизмом к 5-HT_{2A}

или 5-HT_{2C} рецепторам (K_i к ним превышает 10 000 nM). Это снижает вероятность проявления анорексии, галлюциногенных эффектов или психоза при терапии им [9, 15]. Пирибедил также является слабым антагонистом постсинаптических α_1 -адренорецепторов (K_i к α_{1A} = 812,3 nM). Благодаря этому своему свойству, пирибедил не только не вызывает характерной для производных алкалоидов спорыньи вазоконстрикции, но, напротив, оказывает сосудорасширяющее (вазодилатирующее) и умеренное гипотензивное действие [9].

Агонизм пирибедила к постсинаптическим D₂ и D₃ рецепторам чёрной субстанции и полосатого тела (стриатума) лежит в основе его антипаркинсонического действия, в то время как агонизм его к постсинаптическим D₂ и D₃ рецепторам структур лимбической системы и в частности «центров удовольствия» в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*) и вентральной области покрышки (*ventral tegmental area, VTA*), как предполагается, лежит в основе механизма его антидепрессивного и антиангедонического действия [8]. С агонизмом пирибедила к D₃ рецепторам префронтальной коры связывают улучшение когнитивного функционирования при его применении [8].

Известно, что одной из важных проблем, возникающих при длительном лечении БП леводопой, является появление лекарственных дискинезий. Этот феномен связывают с избирательной стимуляцией разных подтипов дофаминовых рецепторов, в том числе D₁ рецепторов стриатума и чёрной субстанции, при метаболизме леводопы в дофамин. Между тем, пирибедил не обладает клинически значимым агонизмом к D₁ рецепторам (K_i к ним превышает 10 000 nM) [7, 9]. С этим его свойством связывают редкость возникновения лекарственных дискинезий при терапии им [7, 16].

Важно также и то, что ряд продуктов метаболизма дофамина, например, 6-гидроксидофамин, обладают нейротоксичностью и даже применяются для создания экспериментальных моделей БП на животных. Поэтому длительное применение препаратов леводопы или таких дофаминергических психостимуляторов (ПС), как амфетамин, метилфенидат, блокирующих обратный захват дофамина в синапсах, приводит к усилению гибели дофаминергических нейронов при БП. Это тоже ограничивает длительное применение леводопы и ПС при БП и других нейродегенеративных заболеваниях [1]. Напротив, прямые D₂/D₃ агонисты реципропно снижают биосинтез эндогенного дофамина и тем самым образование его токсичных метаболитов. Благодаря этому прямые D₂/D₃ агонисты оказывают нейропротективное действие при БП и других подобных заболеваниях, тормозят прогрессирование этих заболеваний [1]. Относится это и к пирибедилу.

На фоне его применения отмечается значительное уменьшение образования продуктов распада дофамина в лимбической системе, лобной коре и стриатуме (на 42%, на 31% и на 32%, соответственно). Это способствует нейропротекции и проявлению антиоксидантного эффекта, уменьшению образования свободных радикалов, уменьшению апоптоза дофаминергических нейронов [7, 17, 18].

На животных показано, что пирибедил оказывает нейропротективное действие не только в экспериментальных моделях БП, но и при экспериментальной ишемии ГМ. В этой модели он уменьшает ишемическое повреждение гиппокампа, продукцию свободных радикалов и оксидативный стресс, вызванные ишемией когнитивные и неврологические нарушения [7].

Агонистическое воздействие пирибедила на основные дофаминергические системы ГМ – нигростриарную, мезолимбическую, мезокортикальную и тубероинфундибулярную – обуславливает его положительное действие не только на моторные (двигательная заторможенность, ригидность и др.), но и на аффективные (депрессия, тревога, дисфория) и когнитивные (деменция, апато-абулия, уплощение эмоций и др.) проявления дофаминергической недостаточности, как при БП и других нейродегенеративных заболеваниях, так и при других «гиподофаминергических» или связанных с дисбалансом дофаминергических систем мозга состояниях, таких, как депрессивные и тревожные расстройства, негативная симптоматика шизофрении [7, 17].

Существуют предположения, что антидепрессивное и анксиолитическое действие пирибедила связано не только с его прямой рецепторной активностью, но и с его тормозящим дофаминергическим влиянием на выделение гипоталамусом и гипофизом таких стрессовых гормонов, как аргинин-вазопрессин, кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ) и адreno-кортикотропный гормон (АКТГ), пролактин и др., а также с его стимулирующим влиянием через α_2 адренергические рецепторы на секрецию таких антидепрессивных гормонов, как соматотропин (гормон роста), тиротропин-рилизинг-фактор (ТРФ) и тиреотропный гормон (ТТГ) и гормоны щитовидной железы [19, 20].

Важно, что с возрастом уменьшается количество и плотность D_2 и D_3 рецепторов в префронтальной коре, базальных ганглиях, гиппокампе, лимбике и других структурах ГМ, а также количество дофаминергических нейронов в них и их активность. Это негативно влияет как на когнитивные функции, так и на остроту и яркость эмоционального восприятия окружающей действительности, и на уровень активности [1].

Положительное влияние пирибедила на когнитивные функции обусловлено следующими механизмами [21]:

- стимуляция дофаминергической нейротрансмиссии за счёт непосредственной активации D_2 и D_3 дофаминовых рецепторов в структурах лимбической системы, гиппокампальной формации и в префронтальной коре;
- косвенное усиление норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии в этих же структурах ГМ за счёт блокады пресинаптических тормозных α_2 адренергических рецепторов и за счёт парциального агонизма к пресинаптическим 5-HT_{1A} рецепторам;
- косвенное усиление выделения ацетилхолина и холинергической нейротрансмиссии в префронтальной коре и дорсальном гиппокампе за счёт блокады пресинаптических тормозных α_2 адренергических рецепторов и за счёт парциального агонизма к пресинаптическим 5-HT_{1A} рецепторам.

Поэтому среди показаний к применению пирибедила находятся не только БП и депрессивные расстройства как таковые, но и возрастные КН, и нейросенсорный дефицит, развивающиеся в процессе старения, а среди всех форм депрессивных расстройств особенно показан пирибедил при депрессиях позднего возраста [8, 22].

Побочные эффекты

Пирибедил обычно хорошо переносится. Серьёзных или тяжёлых ПЭ, а также биохимических и гематологических нарушений при применении пирибедила в терапевтических дозах обычно не наблюдается. Все наблюдаемые ПЭ пирибедила являются результатом избыточной стимуляции либо центральных (спутанность сознания, делирий, иллюзорные и галлюцинаторные обманы восприятия, психозы, тревожность, нарушения ночного сна, чрезмерная дневная сонливость или приступы внезапного засыпания днём, извращение суточного ритма сон/бодрствование, компульсивное поведение, например, патологический гэмблинг, компульсивный шопинг, усиление или появление обсессивно-компульсивной симптоматики, а также эйфория, повышение либидо, сексуальная расторможенность, развитие маниакального, гипоманиакального или смешанного состояния, парадоксальная депрессия), либо периферических (тошнота, рвота, анорексия, запоры, развитие ОГ, спазм периферических сосудов – «холодные руки и ноги») дофаминергических D_2 и D_3 рецепторов [7].

Важно отметить, что все вышеописанные ПЭ носят дозозависимый характер, являются общими для всего класса прямых D_2/D_3 агонистов, но при применении пирибедила возникают реже, чем при применении большинства других АДР [7]. Многие из этих ПЭ, такие, как тошнота, рвота, анорексия, развитие ОГ, обострение тревоги или бессонницы, обычно отмечаются только в начале терапии, носят временный и преходящий характер, и затем проходят или уменьшаются по мере адаптации к препарату [7].

Центральные ПЭ пирибедила встречаются редко и преодолеваются снижением его дозы, более медленным наращиванием его дозы в дальнейшем и, при необходимости, добавлением других средств сообразно симптоматике (бензодиазепиновые транквилизаторы или снотворные при тревожности и бессоннице, мягкие АП из числа разрешённых при БП – при психозах, галлюцинациях, обсессивно-компульсивной симптоматике, сексуальной расторможенности, мягкие АП или нормотимики при маниакальных, гипоманиакальных или смешанных проявлениях, или АД при проявлениях парадоксальной депрессии) [7]. В целом, грубые психические ПЭ при применении пирибедила встречаются нечасто, и возникают реже, чем при применении ряда других D_2/D_3 агонистов. Однако наличие у пациента тех или иных психических расстройств в анамнезе повышает риск проявления таких ПЭ, либо риск повторного проявления (рецидива) или обострения исходного психического расстройства, такого, как обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) [7].

Наиболее часто при применении пирибедила, особенно в начале терапии или при резком, быстром повышении дозы, отмечаются периферические ПЭ, особенно желудочно-кишечные, такие, как тошнота, рвота, анорексия, запоры или поносы, метеоризм, повышенное слюноотделение. По данным статистики, при больших дозах пирибедила (выше 120 мг/сут) желудочно-кишечные ПЭ отмечаются у 13% пациентов, поэтому рекомендуется начинать лечение с малых доз и наращивать дозу медленно [24].

Российские авторы также сообщают о том, что желудочно-кишечных ПЭ можно уменьшить или избежать при начале терапии пирибедилом с малых доз, медленном наращивании дозы пирибедила, приёме пирибедила строго после еды, а также с помощью назначения прокинетики и противорвотных средств, таких, как периферический D_2 антагонист домперидон или 5-НТ₃ антагонист ондансетрон. Избыточное слюноотделение может быть устранено М-холиноблокаторами (например, атропином в каплях внутрь, или бипериденом, тригексифенидилом). Центральные D_2 антагонисты (АП или метоклопрамид) для снятия тошноты и рвоты, вызванных

пирибедилом, не рекомендуются, так как они могут существенно снизить или уничтожить антипаркинсонический эффект и даже могут вызвать акинетический криз при БП [7].

Реже, и обычно только при наличии индивидуальной предрасположенности, при применении пирибедила возникает ОГ, особенно в начале терапии, или при старте лечения пирибедилом сразу с большой дозы, при быстром наращивании доз пирибедила, а также при одновременном назначении пирибедила с пропранололом (что нередко делается для лучшего подавления тремора) или с другими препаратами, обладающими гипотензивным эффектом (что часто встречается у пожилых людей, а также у пациентов с психическими расстройствами, принимающих некоторые АД и АП). Для профилактики возникновения этого ПЭ рекомендуется начинать лечение пирибедилом с малых доз, наращивать его дозу медленно, проинструктировать пациента спать на кровати с приподнятым головным концом, носить эластичные чулки или гольфы подходящей степени компрессии, избегать резких перемен положения тела (вставать, садиться и ложиться, наклоняться не резко, а медленно и плавно), увеличить физическую активность, увеличить потребление жидкости, поваренной соли и калия, если к тому нет других противопоказаний. Также профилактике или устранению этого ПЭ способствует применение домперидона, или таких средств, как флудрокортизон, фенилэфрин, кофеин [7].

Иногда лечение пирибедилом, особенно в начале терапии, сопровождается появлением или усилением тревоги, внутреннего напряжения, беспокойства, возбуждением или нарушением сна. Этот ПЭ купируется назначением бензодиазепиновых транквилизаторов или снотворных препаратов, например, феназепама, нитразепама или лоразепама [7].

Избыточная дневная сонливость или приступы внезапного засыпания при применении пирибедила отмечаются реже, чем при применении ряда других АДР, но, тем не менее, достаточно часто. Этот ПЭ может отмечаться даже при низких дозах пирибедила. Интересно, что он отмечается почти исключительно у пациентов с БП, но не при применении пирибедила по другим показаниям [23]. На Западе для борьбы с этим неприятным ПЭ широко применяют ПС – пролонгированные формы метилфенидата, амфетамина, модафинила и др. [23].

При высоких дозах пирибедила (240 мг/сут и выше) иногда отмечались нарушения функции печени. Поэтому рекомендуется время от времени проводить анализы печёночных ферментов, билирубина и метаболических параметров [24]. После внутривенного капельного введения пирибедила,

практикуемого обычно для лечения акинетических кризов при БП, в дозе 1,5-3 мг в час в течение 6 часов, наблюдались ОГ, тошнота, рвота, сонливость, похолодание конечностей (периферическая вазоконстрикция и централизация кровообращения) [24].

Режим дозирования

Эффективная доза пирибедила при БП значительно варьирует в зависимости от стадии и тяжести течения заболевания, от индивидуальной чувствительности конкретного пациента к препарату, от генетических особенностей печёночного метаболизма у этого пациента и от ряда других факторов, но в среднем составляет около 200 мг/сут [25]. Максимальная рекомендованная по инструкции доза пирибедила составляет 500 мг/сут [25]. При лечении КН обычно рекомендуются более низкие дозы – 50-100 мг/сут [25].

Терапевтическая эффективность пирибедила в значительной степени дозозависима. Пирибедил более эффективен у пациентов с более медленным печёночным метаболизмом и более высоким уровнем его содержания в плазме крови [26]. В частности, продолжительность и интенсивность паркинсонического тремора у пациентов с БП обратно пропорциональна концентрации пирибедила в плазме крови после внутривенного введения [27]. Однако при достаточно высоких суточных дозах (350 мг/сут и более) зависимость эффекта пирибедила от дозы становится менее заметной [28].

Для уменьшения вероятности ПЭ и улучшения переносимости пирибедила рекомендуется начинать лечение им с малых доз и повышать дозу медленно, тщательно отслеживая как терапевтический эффект, так и наблюдаемые ПЭ. Это особенно важно у пожилых пациентов, у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, со склонностью к развитию ОГ, к нарушениям со стороны ЖКТ (тошноте, рвоте, поносам, запорам), у пациентов с наличием в анамнезе маниакальных, гипоманиакальных или психотических состояний или обсессивно-компульсивных проявлений, у пациентов с тревогой, бессонницей [5]. При БП обычно требуется от 3 до 7 недель для достижения диапазона средних эффективных доз пирибедила в монотерапии (150-250 мг/сут) [5].

Режим дозирования пирибедила для использования в психиатрической практике (при депрессивных и тревожных расстройствах, при негативной симптоматике шизофрении и др.), а также для использования в неврологии при других, отличных от БП, заболеваниях, таких, как синдром беспокойных ног (СБН), эссенциальный тремор, фибромиалгия, менее изучен.

Такая же ситуация наблюдается и с режимом дозирования при этих заболеваниях других D_2/D_3 агонистов. До получения более точных данных исследований рекомендуется при определении режима дозирования пирибедила для этих заболеваний исходить из режима дозирования, предлагаемого для БП, а также из здравого смысла и наблюдений за терапевтическим эффектом и ПЭ у конкретного пациента [5].

Доказательная база для применения пирибедила в психиатрии

Депрессивные расстройства

Ещё в самом начале клинического применения пирибедила, в 1978 году, было отмечено, что он оказывает быстрый, и в некоторых случаях ярко выраженный антидепрессивный эффект, наступающий быстрее, чем у классических АД [29]. Это подтверждается многими позднейшими исследованиями. В последних рекомендациях АРА по лечению биполярных и униполярных депрессивных расстройств даже указывается, что при необходимости получения быстрого антидепрессивного эффекта D_2/D_3 агонисты, наряду с такими препаратами, как кетамин, могут рассматриваться как альтернатива электросудорожной терапии (ЭСТ) [30].

В том же 1978 году опубликовано первое пилотное открытое исследование пирибедила при депрессивных расстройствах. В этом исследовании участвовали 11 пациентов с депрессивными расстройствами, как биполярными, так и униполярными. У всех пациентов было отмечено значительное клиническое улучшение в процессе лечения пирибедилом. Кроме того, было также показано, что пирибедил снижает повышенную при депрессивных расстройствах концентрацию как нейротоксичных, так и нейтральных метаболитов дофамина, таких, как 6-гидроксидофамин, гомованилиновая кислота, в спинномозговой жидкости. Пирибедил также улучшал качество сна у пациентов с депрессивными расстройствами [31].

В более поздней статье от 1988 года описана терапевтическая эффективность пирибедила у двух пациентов с униполярным депрессивным расстройством (у мужчины и у женщины), резистентных к нескольким АД. Обоим пациентам пирибедил вводился внутривенно в дозе 0,5 мг в течение 10 минут, после чего наблюдался быстрый и выраженный антидепрессивный эффект [32].

В 2004 году в экспериментах на животных было показано, что пирибедил оказывает антидепрессивный эффект, по силе сходный с такими

стандартными АД, как имипрамин и флувоксамин, но наступающий быстрее [33].

Большой интерес для клинической практики представляет изучение вопроса о том, при каких подтипах депрессивных расстройств прямые D_2/D_3 агонисты, и в частности пирибедил, могут быть наиболее эффективны. Из общетеоретических соображений можно предполагать, что прямые D_2/D_3 агонисты могут быть особенно эффективны при депрессивных расстройствах, сопровождающихся выраженным нарушением норадренергической и/или дофаминергической нейротрансмиссии, выраженной психомоторной заторможенностью, апатией, абулией, адинамией, ангедонией, снижением уровня энергии, мотивации, то есть при меланхолических и апато-адинамических депрессиях. Клинические наблюдения подтверждают это [34, 35].

Кроме того, выраженным нарушением дофаминергической нейротрансмиссии сопровождаются также психотические депрессии (депрессии, протекающие с психозом), в частности, депрессии с синдромом Котара. Этот подвид депрессивных расстройств обычно плохо поддаётся монотерапии АД. Поэтому традиционным подходом к лечению таких депрессий является либо сочетание АД, прямо или косвенно влияющего в том числе на дофаминергическую нейротрансмиссию (такого, как трициклические антидепрессанты – ТЦА, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСиН, или флувоксамина и др.) с атипичными антипсихотиками – ААП, либо применение ЭСТ [34, 35]. Однако даже при сочетании такого АД с ААП, эффективность лечения психотических депрессий остаётся неудовлетворительной, а терапевтические неудачи – частыми. В нескольких недавних сериях случаев продемонстрирована эффективность при лечении психотических депрессий и, в частности, депрессий, протекающих с синдромом Котара, прямо противоположного подхода – сочетания АД с прямым D_2/D_3 агонистом [36, 37, 38].

На ранних этапах клинического применения прямых D_2/D_3 агонистов для лечения депрессивных расстройств, особенно биполярных депрессий (то есть депрессивных эпизодов, возникающих в рамках биполярного аффективного расстройства – БАР) существовали опасения, что применение прямых D_2/D_3 агонистов может приводить к повышенной частоте инверсий знака эпизода из депрессивного в маниакальный, гипоманиакальный или смешанный, по сравнению с применением АД, или же может приводить к развитию фармакогенных маний, гипоманий или смешанных состояний у пациентов, прежде считавшихся униполярными. Однако последние иссле-

дования показывают, что эти опасения *не обоснованы*, и что применение прямых D₂/D₃ агонистов на самом деле *безопаснее* применения АД в отношении риска инверсии знака эпизода при БАР или в отношении риска провокации фармакогенных маний/гипоманий: на фоне их применения это осложнение отмечается в 1,8% случаев, тогда как на фоне применения АД, в зависимости от типа АД, частота инверсий знака эпизода при БАР колеблется от 5% (у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС) до 25% (у ТЦА) [30].

Изучали пирибедил в контексте лечения депрессивных расстройств и российские исследователи. Так, в 2014 году одна из групп российских учёных изучала эффективность пирибедила в отношении как собственно двигательных симптомов БП, так и так называемых «немоторных» симптомов БП, к которым относятся КН, депрессивные и тревожные расстройства, расстройства сна при БП. В этом исследовании участвовали 60 пациентов обоего пола с разными формами и разным стажем заболевания БП. Средняя тяжесть БП по шкале Хен и Яра в этой когорте пациентов составляла 2,3±0,08 балла. Выраженность двигательных, когнитивных, аффективных и тревожных расстройств и расстройств сна оценивали по соответствующим шкалам и психологическим тестам [39]. При этом было показано, что пирибедил эффективен в отношении всех доменов симптоматики БП, не только в отношении расстройств двигательной сферы, но и в отношении сопутствующей депрессии, тревоги, расстройств сна, КН [39].

Кроме того, авторами этого исследования отмечен умеренный антидепрессивный и анксиолитический эффект пирибедила и улучшение ночного сна при его применении. Этот эффект был более выражен у пациентов с тяжёлыми формами и поздними стадиями БП. Авторы также отметили, что на депрессивные и тревожные расстройства в их исследовании пирибедил лучше действовал в комбинации с препаратами леводопы с ингибиторами периферической декарбоксилазы плюс-минус ингибитор катехол-ортометилтрансферазы (Мадопар или Сталево), а на КН – в монотерапии [39].

*Когнитивные нарушения,
не связанные с неврологическими расстройствами*

Известно, что в механизмах развития КН различного генеза (например, возникающих при депрессивных и тревожных расстройствах, при шизофрении и РШС, при СДВ/СДВГ, при различного рода деменциях – при физиологическом возрастном когнитивном снижении, при сосудистой или мультиинфарктной деменции, при деменции в рамках болезни Альцгей-

мера (БА), БП, болезни телец Леви, при фронтотемпоральной деменции, а также в механизмах развития КН на фоне ЭСТ), вне зависимости от сложности этиологии и патогенеза конкретных перечисленных расстройств, большую роль играет недостаточность дофаминергической, норадренергической и холинергической нейромедиации в префронтальной коре, гиппокампе и в некоторых других структурах ГМ, имеющих отношение к регуляции когнитивных функций, памяти и концентрации внимания. Нарушениям серотонинергической нейромедиации в патогенезе КН придается относительно малое значение [1, 40].

В соответствии с этим, для терапии КН различного генеза пытаются с определённым успехом применять либо препараты, повышающие холинергическую нейροпередачу (прекурсоры ацетилхолина, такие, как холина альфосцерат, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) типа донепезила, ривастигмина, галантамина), либо препараты, прямо или косвенно повышающие дофаминергическую и/или норадренергическую нейροпередачу в префронтальной коре (ПС типа метилфенидата, амфетамина, АД типа бупропиона, атомоксетина, СИОЗСиН, вортиоксетин, буспирон, некоторые ААП и др., а также являющиеся предметом рассмотрения в данной статье D_2/D_3 агонисты) [1, 40].

Между тем пирибедил, как препарат, обладающий одновременно и свойствами прямого D_2/D_3 агониста, и способностью косвенным образом, благодаря блокаде пресинаптических тормозных α_2 адренергических рецепторов и парциальному агонизму к пре- и постсинаптическим $5-HT_{1A}$ серотониновым рецепторам, повышать содержание дофамина, норадреналина и ацетилхолина в префронтальной коре, может быть особенно эффективен, по сравнению с другими D_2/D_3 агонистами, в уменьшении или устранении КН [1, 40].

Эффективность пирибедила в лечении КН лёгкой, умеренной и средней степени выраженности была убедительно показана в 14 клинических исследованиях, в которых участвовали более 7000 пациентов с КН различного генеза [41, 42]. Так, ещё в 1992 году было показано, что применение пирибедила приводит к улучшению кратковременной и долговременной памяти, концентрации внимания, качества мышления (осмысления, рассуждения, разработки стратегий и решения проблем [43]. В 2000-м году было показано, что применение пирибедила приводит к улучшению общего, интегрального показателя интеллекта по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) [44].

Кроме того, было также показано, что пирибедил, в отличие от некоторых других препаратов, применяемых для улучшения когнитивных функций,

редко вызывает сонливость и обычно не снижает уровень бодрствования и концентрацию внимания. Это делает его достаточно безопасным как при применении у пожилых людей, так и при применении у пациентов, по роду деятельности нуждающихся в быстрой реакции и хорошей концентрации внимания, например, у лиц, работающих с опасными механизмами [45, 46].

В одном российском исследовании от 2008 года пирибедил был использован в малой дозе (50 мг/сут) для коррекции физиологической возрастной когнитивной дисфункции у пожилых пациентов без признаков деменции. При этом авторами было обнаружено выраженное положительное прокогнитивное, ноотропное действие пирибедила, проявившееся как в улучшении объективных результатов нейропсихологического тестирования, так и в субъективном улучшении когнитивного функционирования по самоотчётам пациентов, и в улучшении по шкале общего клинического впечатления (CGI). Полученные авторами результаты практически значимы в том смысле, что возрастная физиологическая когнитивная дисфункция, как принято считать, поддаётся устранению хуже, чем КН при ранних стадиях явных неврологических расстройств, таких, как БА или БП [47].

В другом исследовании от 2002 года было показано, что прокогнитивное действие пирибедила может распространяться и на здоровых людей. На 12 здоровых добровольцах было показано, что внутривенное введение пирибедила в виде медленной капельной инфузии 3 мг в течение 2 часов приводит к статистически достоверному улучшению концентрации внимания и скорости обработки информации [48].

Благодаря своей хорошей переносимости и высокой эффективности пирибедил считается одним из препаратов первой линии при КН различного генеза лёгкой, умеренной и средней степени выраженности. Как уже упоминалось, его эффективность и безопасность при коррекции нетяжёлых КН различного генеза была подтверждена в 14 клинических исследованиях с участием более 7000 пациентов. В частности, было показано, что на фоне лечения пирибедилом отмечается улучшение когнитивного функционирования по соответствующей подшкале «Краткой шкалы оценки психического статуса» (MMSE) [44, 49]. При этом статистически достоверная разница с плацебо отмечалась в таких разных поддоменах когнитивного функционирования, как кратковременная и долговременная память, концентрация внимания, качество мышления (осмысление, рассуждение, разработка стратегий и решение проблем) [43].

Одним из важных неблагоприятных явлений, сопровождающих КН самого различного генеза (например, вызванные депрессивными рас-

стройствами, дементирующими неврологическими заболеваниями, СДВ/СДВГ, черепно-мозговыми травмами, синдромом деперсонализации-дереализации (ДП/ДР), применением ЭСТ), является общее снижение уровня бодрствования, развитие патологической дневной сонливости, нарушение концентрации внимания, сопровождающееся диффузным замедлением или снижением биоэлектрической активности мозга, сдвигом картины электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в сторону преобладания более медленных ритмов [1]. Показано, что при применении пирибедила биоэлектрическая активность мозга у пациентов с КН нормализуется, что сопровождается повышением уровня бодрствования, уменьшением дневной сонливости и улучшением концентрации внимания [50].

Российскими учёными было выполнено несколько крупных исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность пирибедила как сосудорасширяющего и ноотропного средства при КН лёгкой, умеренной и средней степени сосудистого генеза. Так, в исследовании ПРОМЕТЕЙ пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) и КН описанных степеней проводилась терапия пирибедилом 50 мг/сут. Через 12 недель лечения значительное или умеренное улучшение когнитивных функций наблюдалось у 67% пациентов [41]. Благодаря своим α_1 -адреноблокирующим и сосудорасширяющим свойствам пирибедил также с успехом используется также при лечении пациентов с одновременным наличием ишемических нарушений кровообращения нижних конечностей, сетчатки глаз и нейросенсорного или нейрокогнитивного дефицита любого генеза. Важно отметить, что для терапии КН сосудистого генеза лёгкой, умеренной или средней степени высокие дозы пирибедила обычно не требуются. Доза пирибедила 50 мг/сут, то есть одна таблетка, считается достаточной, эффективной и безопасной. В этой дозе пирибедил хорошо переносится пациентами с ДЭП и/или КН сосудистого генеза [41].

При применении пирибедила для устранения КН параллельно наблюдается регресс депрессивной и тревожной симптоматики. Это обусловлено наличием у препарата, наряду с прокогнитивной и ноотропной, также антидепрессивной и анксиолитической активности [16, 17].

В 2004 году группой российских авторов было проведено пилотное открытое исследование эффективности и безопасности пирибедила у пациентов с КН лёгкой, умеренной или средней степени на фоне артериальной гипертензии (АГ) или церебрального атеросклероза. В этом исследовании приняли участие 21 пациент в возрасте от 61 до 85 лет. Пирибедил назначался в дозе 50-150 мг/сут в течение 3-х месяцев. Положительный эффект

лечения в отношении выраженности КН отмечался с начала 2-го месяца лечения (то есть через месяц от начала терапии) и продолжал разворачиваться до окончания 3-месячного исследования. Авторы отметили, что пирибедил эффективен во всех доменах когнитивного функционирования: он улучшает как способность к активной концентрации и поддержанию внимания, так и обучаемость, память, гибкость и организацию мышления, и исполнительные психические функции (способность к планированию и принятию решений). Кроме того, пирибедил в их исследовании также проявил мягкие антидепрессивные и противотревожные свойства, и оказался безопасен для пожилых пациентов, хорошо переносился [51].

В 2005 году С. И. Гаврилова с соавторами изучала эффективность и безопасность применения пирибедила при возрастных КН лёгкой, умеренной и средней выраженности различного генеза. В этом исследовании участвовали 22 пациента в возрасте от 56 до 83 лет с длительностью симптомов КН от 1 года до 9 лет (в среднем $3,0 \pm 2,0$ года) и средней оценкой по шкале MMSE $27,7 \pm 1,0$ балла. Эффективность пирибедила оценивалась как по общему клиническому впечатлению (по шкале CGI), так и по объективным психометрическим шкалам — CGI, MMSE, ADAS-cog и 4 субтестам шкалы Векслера для взрослых. Пирибедил назначался всем пациентам в суточной дозе 50-100 мг на протяжении 3-месячного курса лечения. Авторам удалось показать достоверное улучшение когнитивного функционирования у большинства пациентов по шкалам MMSE и ADAS-cog, а также улучшение их общего клинического состояния по шкале CGI при применении пирибедила. При этом наибольший терапевтический эффект пирибедил оказывал в отношении функции произвольного запоминания, а также в отношении скорости и безошибочности выполнения интеллектуальных операций и в отношении произвольного внимания по соответствующим субтестам шкалы Векслера. Препарат хорошо переносился и был безопасен в применённых дозах (50-100 мг/сут) [52].

В том же 2005 году А. С. Аведисова с соавторами изучала эффективность пирибедила в коррекции физиологического возрастного когнитивного снижения (снижения памяти) у 30 пациентов в возрасте от 45 до 62 лет. Средний возраст участников исследования составил $54,8 \pm 3,7$ года. Всем пациентам назначался пирибедил в дозе 50 мг/сут, на протяжении 30 или 90 дней (две группы по 15 пациентов). Оценка эффективности лечения проводилась по психофизиологическим тестам, позволяющим оценить сенсомоторную активность (время зрительно-моторных реакций — простых и сложных), а также функциональную лабильность зрительного ана-

лизатора и состояние когнитивных процессов, в первую очередь памяти и внимания. Обследование проводилось как до, так и во время и после курса лечения, на сроках 1 и 3 месяца. При этом было показано положительное влияние пирибедила на все психофизиологические параметры у пациентов среднего и пожилого возраста с начинающимся возрастным когнитивным снижением. У пациентов улучшались память и концентрация внимания, повышалась скорость психомоторных реакций, гибкость и лабильность нервных процессов. Важно отметить, что терапевтический эффект нарастал по мере увеличения продолжительности терапии, и на сроке 3 месяца был более выраженным, чем на сроке 1 месяц. Кроме положительного влияния пирибедила на когнитивные функции и память (прокогнитивное и мнемотропное действие), авторы наблюдали также антидепрессивный и неспецифический активирующий эффект препарата [53].

В 2009 году Т.К. Чернявская изучала влияние пирибедила на обучаемость пожилых пациентов с КН на фоне АГ. При этом она показала, что применение пирибедила повышает их обучаемость и способствует повышению эффективности компьютерного обучения, как одного из методов когнитивной тренировки. Между тем, у пожилых пациентов наличие АГ ассоциируется с высокой распространённостью КН, которые могут являться не только признаками начинающейся сосудистой деменции или манифеста БА, но и начальными признаками постепенно развивающейся ДЭП. В то же время когнитивная тренировка в различных её формах (компьютерное обучение, решение кроссвордов и др.) рассматривается как важный метод профилактики или торможения развития КН у пожилых людей. Соответственно, методы лечения и препараты, способные повысить обучаемость и эффективность когнитивной тренировки и тем самым положительную мотивацию пациентов к продолжению обучения или тренировки, имеют очень важное значение в профилактике или торможении развития КН у пожилых [54].

В 2010 году группа российских авторов в открытом натуралистическом исследовании изучала эффективность применения пирибедила при лечении КН лёгкой, умеренной и средней степени у 15 пожилых пациентов (5 мужчин и 10 женщин, средний возраст $67 \pm 7,5$ лет), наблюдавшихся в общей медицинской практике. Все эти пациенты полностью завершили исследование. Переносимость препарата была оценена как очень хорошая, никаких ПЭ в ходе исследования зарегистрировано не было. В исследовании было показано, что использование пирибедила в дозе 50 мг/сут в условиях амбулаторной общемедицинской практики позволяет уменьшить

выраженность КН и улучшить умеренно нарушенные когнитивные функции у лиц пожилого и старческого возраста [55].

В 2011 году в обзоре, посвящённом возможностям коррекции КН при сахарном диабете 2-го типа (СД2) и ожирении, авторы указали, что профилактика и коррекция КН при этих заболеваниях должна быть комплексной и состоять как в ранней коррекции метаболических параметров, нарушенных вследствие основного заболевания, так и в раннем, проактивном выявлении КН и их своевременной коррекции. В качестве одного из перспективных средств лечения КН при СД2 и ожирении эти авторы рассматривают, в частности, пирибедил, с учётом его нейропротективного, сосудорасширяющего действия и положительного влияния на толерантность к глюкозе и метаболический профиль [56].

В ещё одном крупном российском многоцентровом исследовании ФУ-ЭТЕ, проведённом в 2012 году, прокогнитивное и ноотропное действие пирибедила у пациентов с КН лёгкой, умеренной или средней степени, возникшими на фоне АГ или атеросклероза сосудов мозга, сравнивали с эффективностью применения при этой же патологии ряда других известных препаратов вазотропного и нейрометаболического действия (пирацетама, экстракта гинкго билоба, винпоцетина) и плацебо. После 2 месяцев терапии уменьшение как субъективных жалоб на выраженность КН, так и объективно наблюдаемых при нейропсихологическом тестировании признаков КН отмечалось во всех сравниваемых терапевтических группах, по сравнению с плацебо. Однако в группе терапии пирибедилом улучшение было статистически достоверно более выраженным, по сравнению с альтернативными препаратами [42].

В 2017 году ещё одной группой российских авторов проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по изучению эффективности пирибедила для коррекции КН, развившихся вследствие перенесённой операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения. В исследовании участвовали 64 пациента с диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС). Все пациенты были разделены на две группы. В основной группе в дополнение к стандартной терапии после операции АКШ назначался пирибедил в дозе 50 мг/сут однократно на протяжении 3 месяцев. В контрольной группе проводилась только стандартная терапия плюс плацебо. Выраженность КН оценивалась по нейропсихологическим тестам до операции, на 10-е сутки, через 3 и 6 месяцев после АКШ. В группе пирибедила через 3 и 6 месяцев была отмечена значительная положительная динамика КН практически по всем

тестам. В то же время, в контрольной группе спустя 6 месяцев после АКШ показатели выраженности КН достигли дооперационного уровня лишь по трём тестам. Авторы сделали вывод, что пирибедил положительно влияет на показатели оперативной памяти, концентрации и удержания внимания, скорость протекания психомоторных процессов [57].

Шизофрения и расстройства шизофренического спектра

Достаточно давно известно, что в патогенезе шизофрении и других РШС играет большую роль дисбаланс в дофаминергических и серотонинергических системах ГМ. В частности, продуктивную (позитивную) и обсессивно-компульсивную симптоматику РШС, такую, как бред и галлюцинации, обсессии, компульсии, связывают с относительным избытком дофаминергической активности в мезолимбической системе и в кортико-таламо-стриатальных цепях, соответственно. В то же время негативную, когнитивную и аффективную симптоматику РШС, такую, как апато-абулия, уплощение аффекта, когнитивная заторможенность, ангедония, депрессия, связывают с относительным недостатком дофаминергической активности в мезокортикальной системе и в эмоциональных центрах лимбической системы, соответственно [1, 58].

Традиционным подходом к контролю продуктивных (позитивных) симптомов РШС было и сейчас остаётся назначение АП, блокирующих D_2 дофаминовые рецепторы и, часто, также другие подтипы дофаминовых рецепторов (D_1 , D_3 , D_4 , D_5 , в зависимости от конкретного АП). Однако это приводит к неизбежной блокаде D_2 рецепторов во всём ГМ, в том числе в тех областях ГМ, где дофаминергическая активность и без того снижена. Это приводит к усугублению уже имеющейся негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики РШС, или к возникновению новых, ятрогенных феноменов, таких, как НИДС, нейролептическая депрессия, нейролептик-индуцированные КН. Кроме того, блокада D_2 рецепторов в нигростриарной системе вызывает ЭПС и акатизию, а блокада D_2 рецепторов тубероинфундибулярной системы вызывает ГП и связанные с этим гипогонадизм, сексуальные нарушения, аменорею у женщин и др. [1].

С целью уменьшить эти негативные явления, характерные для АП первого поколения, или типичных АП (ТАП), были синтезированы АП второго поколения, или атипичные АП (ААП), более избирательно блокирующие D_2 рецепторы в определённых областях ГМ в зависимости от микроокружения и функционального состояния рецептора (возбуждённое или стабильное), а также обладающие выгодным соотношением D_2 и

5-HT_{2A}/5-HT_{2C} блокады либо 5-HT_{1A} парциального агонизма, что приводит к косвенному повышению концентрации дофамина в мезокортикальной системе, префронтальной коре, нигростриарной системе, эмоциональных центрах лимбики. Благодаря этому, ААП вызывают меньше ЭПС и акатизии, вторичного НИДС, реже вызывают нейролептические депрессии и даже нередко проявляют антидепрессивное действие, реже вызывают КН и нередко даже улучшают когнитивное функционирование пациентов [1].

Однако и ААП не полностью лишены проблем, с которыми сталкивалось первое поколение АП. Кроме того, часть пациентов не реагирует либо в недостаточной степени реагирует на применение ААП, или плохо их переносит. В свете этого необходим поиск новых подходов к лечению РШС для таких – резистентных либо интолерантных к ААП – пациентов [1].

Известно, что ряд АП, как ТАП, так и ААП, в малых дозах проявляют избирательность по отношению к пресинаптическим D₂/D₃ ауторегуляторным рецепторам, и *увеличивают*, а не уменьшают, дофаминергическую нейротрансмиссию, оказывая, тем самым, антинегативное, прокогнитивное и антидепрессивное действие. В то же время в более высоких дозах эти же препараты начинают блокировать и постсинаптические D₂ рецепторы, и оказывают, тем самым, антипсихотическое, в частности, антигаллюцинаторное и антибредовое действие. Таковы, например, сульпирид, амисульприд [1, 59, 60].

Аналогичным образом, большинство АДР в малых дозах оказывает преимущественное агонистическое действие на пресинаптические тормозящие D₂/D₃ рецепторы, *уменьшая* дофаминергическую нейротрансмиссию и способствуя устранению продуктивной психопатологической симптоматики. А в более высоких дозах они начинают оказывать агонистическое действие и на постсинаптические D₂/D₃ рецепторы, усиливают дофаминергическую нейротрансмиссию и могут быть полезны в устранении ЭПС и акатизии, коррекции ГП, сексуальных нарушений, НИДС, нейролептических депрессий и КН, вызванных применением АП, а также в лечении негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики РШС как таковой [1, 59, 60]. Рассмотрим доказательную базу для этого подробнее.

Ещё в 1997 году было проведено первое пилотное открытое исследование по добавлению D₂/D₃ агонистов к галоперидолу у 15 пациентов с резидуальными продуктивными, когнитивными, негативными или депрессивными симптомами РШС на фоне терапии галоперидолом. При этом было показано, что наряду с уменьшением ЭПС и акатизии и снижением уровня пролактина в крови, добавление D₂/D₃ агонистов привело к более

чем 20%-ной редукции как продуктивной, так и негативной и когнитивной симптоматики РШС по соответствующим подшкалам PANSS у 9 из 15 пациентов (60%), а также к уменьшению депрессивных и тревожных проявлений по шкалам HAM-D и HAM-A у 9 из 15 пациентов (60%). У части положительно отреагировавших на лечение пациентов редукция симптоматики РШС, как продуктивной, так и негативной и когнитивной, была очень значительной (разброс от 22% до 62% по шкале PANSS). Переносимость адъювантной терапии D_2/D_3 агонистами была хорошей. Лишь у трёх из 15 пациентов (20%) наблюдалось усиление продуктивной симптоматики РШС, послужившее причиной прекращения участия в исследовании. У ещё четырёх (26%) в начале терапии наблюдалась бессонница, не приведшая к прекращению участия в исследовании. Другие ПЭ были редкими и не приводили к отказу от терапии [61].

В 2011 году описана серия клинических случаев, в которых добавление D_2/D_3 агонистов к ААП рисперидону с целью коррекции гиперпролактинемии и сексуальных нарушений или ЭПС приводило одновременно к улучшению продуктивной, когнитивной, негативной и депрессивной симптоматики РШС, без усиления психоза [62].

В 2012 году в небольшом пилотном 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ было показано, что адъювантная терапия D_2/D_3 агонистами эффективна в отношении резидуальных продуктивных, негативных, когнитивных и депрессивных симптомов шизофрении не только на фоне применения галоперидола, но и на фоне применения современных ААП. В этом исследовании участвовали 24 взрослых пациента с различными РШС (в основном с шизофренией и шизоаффективным расстройством – ШАР), получавшие различные АП и имевшие на фоне терапии АП те или иные резидуальные симптомы РШС. Терапия добавлением D_2/D_3 агониста оказалась хорошо переносимой и эффективной в отношении резидуальных продуктивных, негативных и когнитивных симптомов у всех закончивших исследование пациентов (82%). При этом среднее снижение балла по шкале PANSS к концу исследования было в 2,1 раза выше в группе активной терапии, чем в группе плацебо. Эффективность добавления D_2/D_3 агониста к терапии АП была сходной в отношении как продуктивной, так и негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики. В группе активной терапии также отмечалось в 6,7 раза более выраженное снижение уровня пролактина, чем в группе плацебо [63].

В обзоре от 2015 года, посвящённом возможностям клинического применения D_3 агонистов и D_3 антагонистов, указывается, что свойственное

D₃ агонистам противовоспалительное и нейротрофическое действие, повышение под их влиянием таких факторов роста нейронов, как BDNF и NGF, усиление синаптической пластичности и арборизации (ветвления) аксонов и дендритов, может способствовать замедлению прогрессирования шизофрении, ШАР и других РПС, в частности замедлению прогрессирования когнитивных и негативных симптомов, нарастания шизофренического дефекта личности. Умеренная стимуляция D₃ дофаминовых рецепторов D₂/D₃ агонистом также способна сгладить неблагоприятные последствия одновременной блокады D₂ рецепторов при помощи АП, не снижая антипсихотический эффект, связанный с D₂ блокадой, и, возможно, также может помочь снизить риск развития поздних дискинезий (ПД) при терапии АП [64].

Соматоформные и соматизированные болевые синдромы

Традиционно было принято считать, что в модуляции болевой чувствительности основную роль играет взаимодействие серотонинергических и норадренергических нисходящих антиноцицептивных систем, в то время как дофаминергическая система играет в этом относительно малую роль. Считалось, что дофаминергическая система имеет большее отношение к регуляции двигательных и когнитивных функций, эмоций, мотивации и системы вознаграждения, чем к регуляции системы восприятия боли. Это послужило теоретической основой для успешного применения при нейропатических, соматоформных, соматизированных и других болевых синдромах АД «двойного действия», таких, как ТЦА и СИОЗСиН, или для сочетания при этих расстройствах СИОЗС и СИОЗН [1].

Однако часть пациентов с хроническими болевыми синдромами (ХБС) разного генеза, в том числе с соматизированными или соматоформными болями, не реагирует или в недостаточной степени реагирует на эти препараты, либо плохо переносит или совсем не переносит их. Это вынуждает искать дополнительные методы воздействия на такие болевые синдромы [1]. В то же время недавно было показано, что и восходящая, и нисходящая дофаминергическая нейротрансмиссия из определённых ядер чёрной субстанции и вентральной области покрышки имеют значение не только для регуляции движений и для работы системы вознаграждения и эмоций соответственно, но и для модуляции восприятия боли и естественной анальгезии, через модуляцию активности таких структур мозга, как базальные ганглии, таламус, периаквадуктальное серое вещество [65].

Снижение уровня дофаминергической нейротрансмиссии в ЦНС способствует появлению болевых симптомов при БП, а также при таких забо-

леваниях, как фибромиалгия, СБН, эссенциальный тремор, депрессивные расстройства [65]. Во всех этих случаях применение D_2/D_3 агонистов приводит к улучшению симптоматики не только основного заболевания, но и сопутствующего болевого синдрома [65].

Как на животных, так и в клинических исследованиях было показано, что нарушения дофаминергической нейротрансмиссии играют роль также в развитии ХБС при так называемом «комплексном регионарном болевом синдроме» и при диабетической полинейропатии. При этих состояниях тоже эффективны D_2/D_3 агонисты [65].

Описан интересный клинический случай 65-летнего пациента с соматоформным ХБС (соматоформная боль в области плеч), с неэффективностью лечения АД и с развившейся зависимостью от кодеина и золпидема, у которого лечение D_2/D_3 агонистами привело к ремиссии ХБС, улучшению ночного сна, купированию депрессии и тревоги, и дало пациенту возможность отказаться от снотворных и опиоидов [66].

Синдром дефицита внимания и гиперактивности

Известно, что патогенез СДВГ связывают с недостаточной активностью дофаминергических и норадренергических, в меньшей степени холинергических систем ГМ, прежде всего префронтальной коры, таламуса, гиппокампа и лимбических структур. В связи с этим, для лечения СДВГ традиционно используют такие дофаминергические и/или норадренергические агенты, как ПС (метилфенидат, амфетамин), некоторые АД со способностью блокировать обратный захват (ОЗ) дофамина и/или норадреналина – бупропион, атомоксетин, некоторые ТЦА (имипрамин, дезипрамин, нор-триптилин), а также СИОЗСиН (особенно венлафаксин). В дополнение, для воздействия на холинергические системы ГМ, нередко используют прекурсоры ацетилхолина (холина альфосцерат и др.) и/или ИАХЭ [1].

Однако значительная часть пациентов с СДВГ не реагирует на терапию средствами первой линии или даёт недостаточный терапевтический ответ на них, либо не переносит или плохо переносит их. Это вынуждает специалистов искать альтернативные способы воздействия на симптоматику СДВГ у таких пациентов, в том числе с помощью прямого агонистического воздействия на D_2 и/или D_3 рецепторы префронтальной коры, гиппокампа и лимбики [1].

С другой же стороны, известно, что СДВГ часто бывает коморбидным с СБН, при котором традиционно показаны D_2/D_3 агонисты. А пирибедил, кроме прямого D_2/D_3 агонистического воздействия, имеет ещё и не прямое

норадренергическое, дофаминергическое и холинергическое действие за счёт блокады пресинаптических тормозных α_2 адренергических рецепторов и парциального агонизма к пресинаптическим и постсинаптическим 5-HT_{1A} рецепторам. Между тем, известно, что парциальные 5-HT_{1A} агонисты буспирон и арипипразол могут быть эффективны при СДВГ именно за счёт этого непрямого воздействия [11].

Всё это послужило основанием для пилотного изучения эффективности пирибедила у пациентов с коморбидностью СДВГ и СБН. В этом исследовании участвовали 13 взрослых пациентов с симптомами одновременно СДВГ и СБН. Назначение пирибедила привело к улучшению симптоматики обоих заболеваний у большинства пациентов (74,6%). Авторы сделали вывод, что пирибедил является эффективным средством лечения СДВГ, по крайней мере, у взрослых и, по крайней мере, в тех случаях, когда СДВГ сопровождается коморбидным СБН, и призвали к дальнейшему изучению этого препарата при СДВГ [67].

Тревожные расстройства и тревожные состояния различного генеза

Ещё в 1997 году было отмечено, что D₂/D₃ агонисты, такие, как пирибедил, перголид, лизурид, оказывают, наряду с антипаркинсоническим и антидепрессивным, также анксиолитическое действие в экспериментах на животных [68].

В 1998 году было показано, что это анксиолитическое действие опосредуется агонистическим влиянием на пресинаптические ауторегуляторные D₂/D₃ рецепторы, уменьшением вызванного стрессом патологического избыточного выброса дофамина и одновременным увеличением базального дофаминергического тонуса в покое, сниженного у генетически предрасположенных к стрессу животных [69]. Затем с помощью экспериментов на мышах, генетически лишённых функционального D₂ или D₃ рецептора (D₂ or D₃ knockout mice), было показано, что в патогенезе тревожных и депрессивных состояний играет роль именно D₃ рецептор. Мыши, лишённые D₃ рецептора, проявляли меньшую устойчивость к стрессу, меньше времени проводили в изучении новой, незнакомой обстановки, сильнее пугались яркого света или громкого звука, а также проявляли более выраженную склонность к развитию депрессивных и тревожных состояний, чем мыши с интактной дофаминовой системой или мыши, лишённые D₂ рецептора [70].

Кроме того, было также показано, что эффективное лечение тревожных расстройств с помощью СИОЗС приводит к выраженной десенситизации

D₃ рецепторов и стабилизации функционального состояния дофаминергических систем ГМ. В то же время у пациентов с тревожными расстройствами, резистентных к терапии СИОЗС, десенситизации D₃ рецепторов не происходит, а выброс дофамина на фоне стресса остаётся повышенным. Авторами этого исследования было также показано, что назначение D₂/D₃ агониста перед публичным выступлением пациентов с социальным тревожным расстройством (СТР), принимающим СИОЗС, приводит к дополнительному снижению уровня социальной тревоги, уменьшению её вегетативных проявлений и к более успешному выступлению. Систематическое курсовое добавление D₂/D₃ агониста к СИОЗС оказалось ещё эффективнее разового приёма [71]. Они сделали вывод, что D₂/D₃ дофаминергические агонисты могут быть полезными дополнительными средствами лечения тревожных расстройств, особенно СТР, в случаях, резистентных к стандартной терапии АД [71].

В ещё одном интересном исследовании было показано, что D₂/D₃ дофаминергические агонисты могут быть эффективны в потенцировании противотревожного действия СИОЗС у пациентов с резистентным к монотерапии СИОЗС паническим расстройством (ПР) с агорафобией или без таковой. В этом исследовании участвовали 13 пациентов с ПР, резистентным к монотерапии СИОЗС. У 10 из 13 пациентов добавление D₂/D₃ агониста к СИОЗС привело к выраженной редукции частоты и силы панических атак (ПА), межприступной тревоги ожидания, уменьшению агорафобии, снижению уровня сопутствующей депрессии [72].

Выраженное анксиолитическое действие D₂/D₃ агонистов, наряду с антидепрессивным, отмечалось также в таких клинических ситуациях, как фибромиалгия, при которой эти препараты применяются для уменьшения мышечной ригидности и болей [73], тревожность и/или депрессия при БП [74], тревожность и/или депрессия при эссенциальном треморе [75], тревожность и/или депрессия при синдроме беспокойных ног (СБН) [76].

Анксиолитический эффект D₂/D₃ агонистов отмечался и при их применении для лечения униполярных и биполярных депрессивных расстройств, вне контекста одновременного наличия СБН, БП или иного неврологического заболевания [77].

Синдром деперсонализации-дереализации

Синдром ДП/ДР часто встречается при самых разных психических расстройствах – при депрессивных и тревожных расстройствах, при ОКР, при шизофрении, ШАР, шизотипическом расстройстве (ШТР) и других РШС,

и др. Он также может выступать в качестве самостоятельного психического расстройства (F48.1 по МКБ-10, или «первичное деперсонализационно-дереализационное расстройство» в терминах DSM-5) [78]. Важно, что синдром ДП/ДР является маркером и предиктором тяжести и затяжного, хронического характера течения любого психического расстройства, в рамках которого он возникает, и часто обуславливает выраженную резистентность этого психического расстройства к лечению [35, 78, 79].

Показано, что синдром ДП/ДР, независимо от своего генеза, проявляет преференциальный ответ на серотонинергические АД (СИОЗС, СИОЗСиН либо кломипрамин). В то же время терапевтическая эффективность преимущественно или исключительно норадренергических АД, таких, как мапротилин, нортриптилин, ребоксетин, при синдроме ДП/ДР статистически достоверно не отличается от плацебо [35, 78, 80, 81].

Однако значительная часть пациентов с синдромом ДП/ДР не реагирует или в недостаточной степени реагирует на терапию первой линии (применение серотонинергических АД), либо не переносит или плохо переносит эти препараты. С другой же стороны, специалисты давно обратили внимание на то, что ряд симптомов синдрома ДП/ДР, таких, как притупление эмоций, «плоскость восприятия», ангедония, психическая анестезия и другие, поразительно напоминают симптомы, наблюдающиеся при НИДС вследствие передозировки АП, или в рамках негативной симптоматики РШС. В основе этих симптомов, как уже известно, лежит снижение дофаминергической нейромедиации в префронтальной коре и структурах лимбической системы [35, 78].

Это наблюдение дало основание попытаться эмпирически применять при синдроме ДП/ДР, резистентном к препаратам первой линии (СИОЗС, СИОЗСиН или кломипрамину) различные препараты, оказывающие прямое или косвенное дофаминергическое действие, в частности, ламотриджин [82], мемантин [83, 84], буспирон [85], метилфенидат [86], амфетамин [87]. В том числе делались попытки применения при этом синдроме и прямых D_2/D_3 агонистов, и в частности пирибедила. При этом часто наблюдался положительный терапевтический эффект [35, 78].

Достаточно интересным является и наблюдение о том, что в тех случаях, когда синдром ДП/ДР возникает в рамках депрессивного эпизода или в рамках какого-либо РШС, это нередко предшествует развитию явного психоза. Например, при депрессивных расстройствах испытываемые пациентом деперсонализационные ощущения «роботоподобности», «автоматичности», наряду с дереализационными ощущениями «нереальности

окружающего мира», могут затем получить бредовую трактовку в рамках формирующегося синдрома Котара – «я умер, все мои внутренние органы мертвы, я не чувствую себя», «окружающий мир не существует». При этом на фоне развёрнутой картины депрессивного психоза сам синдром ДП/ДР может пройти, исчезнуть, как бы «растворяясь» в психозе. Такое развитие событий является настолько характерным, что даже получило особое название «психотической ре-персонализации» [78].

Это наблюдение послужило основанием для многих специалистов рассматривать сам синдром ДП/ДР, как таковой, вне зависимости от того, сопровождается ли он в дальнейшем развитием явного психоза или нет, как субпсихотический феномен, и, соответственно, рассматривать те депрессивные эпизоды, в рамках которых он возникает, как субпсихотические по определению, а тревогу, порождающую ДП/ДР при тревожных расстройствах – как субпсихотическую по определению [35, 78, 79].

Между тем, как мы уже описывали в разделе о депрессивных расстройствах, D_2/D_3 агонисты могут быть особенно эффективны при психотических депрессиях, и, в частности и в особенности, при депрессиях с синдромом Котара [36, 37, 38]. Это даёт основания применять D_2/D_3 агонисты, с надеждой на положительный терапевтический эффект, и при субпсихотических («не дотягивающих до явного депрессивного психоза») депрессивных эпизодах, в том числе при депрессивных эпизодах, протекающих с синдромом ДП/ДР [35, 78].

Алкогольная зависимость

Эйфоризирующий эффект алкоголя и любых других психоактивных веществ (ПАВ), способных приводить к злоупотреблению, в конечном счёте реализуется через активацию мезолимбического дофаминергического «пути удовольствия», связывающего вентральную область покрышки (*ventral tegmental area, VTA*) и прилежащее ядро (*nucleus accumbens*). В экспериментальной модели алкогольной зависимости на животных показано, что при развитии алкоголизма наблюдается снижение уровня дофамина и количества D_2 дофаминовых рецепторов, а также снижение экспрессии мРНК гена D_2 рецептора (DRD2). Агонисты D_2 рецепторов уменьшают потребление этанола экспериментальными животными, в то время как антагонисты этих рецепторов, как правило, проявляют противоположное действие [88].

Известно, что D_3 дофаминовые рецепторы играют большую роль в патогенезе различных форм химических зависимостей — ещё большую, чем

D₂ рецепторы. В свете этого делались и делаются попытки использования как D₃ агонистов, так и D₃ антагонистов для лечения различных форм зависимостей от ПАВ. Не является исключением и пирибедил. Так, в экспериментах на животных показано, что пирибедил способствует снижению потребления алкоголя, уменьшению тяги к нему у алкоголь-зависимых животных. Кроме того, он уменьшает выраженность проявлений синдрома отмены алкоголя, оказывает при этом синдроме седативное, противотревожное и антидепрессивное действие [89].

Заключение

Как видно из приведённых нами данных литературы, пирибедил имеет большой потенциал для использования в психиатрии. Доказательная база для его применения в разных областях психиатрии различна по качеству и количеству. Наиболее убедительна на данный момент доказательная база для его применения при лёгких, умеренных и средней тяжести КН различного генеза, а также при депрессивных расстройствах, особенно при депрессиях позднего возраста, при депрессиях на фоне БП, СБН и других «дофамин-зависимых» формах депрессивных расстройств, где, так или иначе, показано применение D₂/D₃ агонистов по основному неврологическому заболеванию, при депрессивных расстройствах, резистентных к стандартной терапии АД или при необходимости достижения быстрого антидепрессивного эффекта, при меланхолических и апато-адинамических формах депрессий, протекающих с выраженной ангедонией, психомоторной заторможенностью, выраженными КН, при психотической форме депрессии, в частности при синдроме Котара. Может быть обоснованным применение пирибедила в качестве антидепрессивного агента первой линии (в комбинации с нормотимиками) также у пациентов с БАР с высоким риском инверсии фазы, так как D₂/D₃ агонисты имеют более низкий риск инверсии, чем АД.

Менее убедительна доказательная база для применения пирибедила при РШС, резистентных к стандартной АП терапии, для коррекции продуктивной, негативной, аффективной и когнитивной симптоматики РШС, а также для коррекции вызываемых АП различных ПЭ, таких, как ЭПС, НИДС, ГП, нейролептические депрессии, сексуальные нарушения.

Имеются также предварительные данные, позволяющие предполагать возможную эффективность пирибедила при тревожных расстройствах, резистентных к стандартной терапии (в частности, при СТР, ПР, ГТР), при резистентных к АД соматоформных и соматизированных болевых синдро-

мах, при депрессиях на фоне различных ХБС, таких, как мигрень, фибромиалгия и др., при синдроме ДП/ДР, резистентном к стандартной терапии, а также для уменьшения тяги при алкоголизме.

Список литературы

1. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th Ed. *Cambridge University Press*, 2013. ISBN 978-1107686465
2. Иллариошкин С.Н., Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Черникова Л.А. Агонист дофаминовых рецепторов пирибедил в лечении болезни Паркинсона //Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2013. № 1. С. 25-29.
3. Perez-Lloret S., Rascol O. Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease. *CNS Drugs*, 2016, vol. 8, no. 30, pp. 703-717. doi: 10.1007/s40263-016-0360-5
4. Mittur A. Piribedil: Antiparkinsonian Properties and Potential Clinical Utility in Dopaminergic Disorders. *Current Drug Therapy*, 2011, vol. 6, no. 1, pp.17-34.
5. Suwantamee J., Nidhinandana S., Srisuwananukorn S., Laptikultham S., Pisarnpong A., Chankrachang S., Bundhukul A. Efficacy and safety of piribedil in early combination with L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a 6-month open study. *J Med Assoc Thai*, 2004, vol. 11, no. 87, pp. 1293-1300.
6. Millan M.J., Cussac D., Milligan G., Carr C., Audinot V., Gobert A., Lejeune F., Rivet J.M., Brocco M., Duqueyroix D. Antiparkinsonian agent piribedil displays antagonist properties at native, rat, and cloned, human $\alpha(2)$ -adrenoceptors: cellular and functional characterization. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, vol. 3, no. 297, pp. 876-887.
7. Пилипович А.А., Голубев В.Л. Применение пронорана в неврологической практике //Лечение заболеваний нервной системы. 2009. № 1. С. 14-20.
8. Cagnotto A., Parotti L., Mennini T. In vitro affinity of piribedil for dopamine D3 receptor subtypes, an autoradiographic study. *Eur J Pharmacol*, 1996, vol. 10, pp. 63-67. doi: 10.1016/0014-2999(96)00503-1
9. Millan M.J., Maiofiss L., Cussac D., Audinot V., Boutin J.A., Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, vol. 2, no. 303, pp. 791-804. doi: 10.1124/jpet.102.039867
10. Simon N., Micallef J., Reynier J.C., Lesourd M., Witjas T., Alicherif A., Azulay J.P., Blin O. End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the do-

- paminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, double-blind study. *Mov Disord*, 2005, vol. 7, no. 20, pp. 803-809. doi: 10.1002/mds.20400
11. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Арипризол – уникальный антипсихотик с широким спектром применения в психиатрии: факты и перспективы //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2017. № 4. С. 30-47.
 12. Пизова Н.В. Проноран в лечении когнитивных расстройств //Consilium Medicum. 2008. № 12. С. 65-70.
 13. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Пророксан в наркологии и психиатрии (часть 1) //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2017. № 2. С. 44-51.
 14. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Хлорпротиксен: обзор применения в психиатрии (I часть) //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 2. С. 26-32.
 15. Федорова Н.В., Артемьева Е.Г. Применение пронорана – современного агониста дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. Информационное письмо. М., 2003.
 16. Федорова Н.В., Ким И.П. Лечение болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 2. С. 68-75.
 17. Ziegler M., Rondot P. Activity of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study. *Presse Med*, 1999, no. 28, pp. 1414-1418.
 18. Calzi F., Bellasio R., Guiso G., Caccia S., Tacconiet M.T. Effect of piribedil and its metabolite, S584, on brain lipid peroxidation in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*, 1997, vol. 2, no. 338, pp. 185-190. doi: 10.1016/s0014-2999(97)81947-4
 19. Joffe R.T., Post R.M., Ballenger J.C., Rebar R., Rakita R., Gold P.W. Neuroendocrine effects of the dopamine agonist piribedil in depressed patients. *Clin Neuropsychopharmacol*, 1986, vol. 5, no. 9, pp. 448-455. doi: 10.1097/00002826-198610000-00005.
 20. Diehl D.J., Gershon S. The role of dopamine in mood disorders. *Compr Psychiatry*, 1992, vol. 2, no. 33, pp. 115-120. doi: 10.1016/0010-440x(92)90007-d
 21. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты //Consilium Medicum. 2006. № 2. С. 106-112.
 22. Jonker C., Geerlings M.I., Schmand B. Are memory predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, no. 15, pp. 983-991. doi: 10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::aid-gps238>3.0.co;2-5.
 23. Venisse T., Montastruc L., Rascal A. Clinical pharmacology and treatment of Parkinson's disease. *Rev Geriatr*, 1985, no. 10, p. 103.

24. Velho-Gronberg P., Paal G., Grossmann W. Parkinson tremor: clinical and electrophysiological assessments of the response to piribedil. *Psychol Med (Paris)*, 1979, no. 11, p. 235.
25. Ziegler M., Rascol O. Efficacy of piribedil in adjunction to L-dopa in a 6-month randomized placebo-controlled study in early Parkinson's diseases. 52nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *San Diego*, 2000; Abstract.
26. Allain H., Coz F., Del Signore S. Piribedil Plasma Levels after Chronic Oral Administration of Trivastal Retard 50 (150 mg/day) in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders*, 2001, vol. 7, p. 51.
27. Ziegler M., Del Signore S., Bonhomme C. Resting Tremor is Inversely Related to Piribedil Plasma Concentration after Intravenous Administration in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders*, 2001, no. 7, p. 75.
28. Agnoli A., Baldassarini M., Del Roscio C. Piribedil and Parkinson's disease: Protection of Peripheral Side-Effects by Domperidone. *Clin Pharmacol*, 1981, no. 2, pp. 117-122.
29. Shopsin B., Gershon S. Dopamine receptor stimulation in the treatment of depression: piribedil (ET-495). *Neuropsychobiology*, 1978, vol. 1, no. 4, pp.1-14. doi: 10.1159/000117615
30. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*, 2002, vol. 4, no. 159, pp. 1-50.
31. Post R.M., Gerner R.H., Carman J.S., Gillin J.C., Jimerson D.C., Goodwin F.K., Bunney Jr. W.E. Effects of a dopamine agonist piribedil in depressed patients: relationship of pretreatment homovanillic acid to antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry*, 1978, vol. 5, no. 35, pp. 609-615. doi: 10.1001/archpsyc.1978.01770290091008
32. Guillaume R., Charles G., Mesters P., Schittecatte M., Wilmotteet J. Stimulation of somatotropin hormone by piribedil, a dopaminergic agonist, in endogenous depression. Preliminary study. *Acta Psychiatr Belg*, 1988, vol. 2, no. 88, pp. 153-161.
33. Brocco M., Dekeyne A., Papp M., Millan M.J. Antidepressant-like properties of the anti-Parkinson agent, piribedil, in rodents: mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol*, 2006, vol. 7, no. 17, pp. 559-572. doi: 10.1097/01.fbp.0000236267.41806.5b
34. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. Санкт-Петербург. 2012. 448 с. ISBN 978-5-905225-48-2
35. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. Практическое руководство для врачей. М.: РИОР: ИНФРА-М., 2013. 374 с. ISBN 978-5-369-01096-9

36. Kondo S., Hayashi H., Eguchi T., Oyama T., Wada T., Otani K. Bromocriptine augmentation therapy in a patient with Cotard's syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, vol. 4, no. 27, pp. 719-721. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00083-6
37. Takahashi T., Nibuya M., Nomura S. Delusion of Cotard's syndrome successfully treated with a dopamine agonist. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010, vol. 2, no. 22, p. E27. doi: 10.1176/jnp.2010.22.2.247.e27.
38. Maruo J., Haraguchi Y., Tateishi H., Noguchi T., Mizoguchi Y., Kato T. A., Kawashima T., Monji M. Abnormal behaviours during pramipexole treatment for Cotard's syndrome: a case report. *Psychogeriatrics*, 2016, vol. 4, no. 16, pp. 283-286. doi: 10.1111/psyg.12148
39. Пилипович А.А. Эффективность пронорана у пациентов с болезнью Паркинсона // *Consilium Medicum*. 2014. № 9. С. 5-10.
40. Пилипович А.А. Нарушения памяти и роль пронорана в их коррекции // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 9. С. 8-17.
41. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // *Неврологический журнал*. 2006. № 2. С. 27-32.
42. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Страчунская Е.Я. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. (По результатам российского мультицентрового исследования ФУЭТЕ.) // *Неврологический журнал*. 2012. № 4. С. 49-55.
43. Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: value of a dopaminergic agonist, piribedil. *J Neurol*, 1992, vol. 1, no. 239, pp. S13-S16. doi: 10.1007/BF00819561
44. Nagaraja D., Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 9, no. 158, pp. 1517-1519. doi: 10.1176/appi.ajp.158.9.1517
45. Pirozzolo F.J., Hansch E.C., Mortimer J.A., Webster D.D., Kuskowski M.A. Dementia in Parkinson's diseases: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn*, 1982, vol. 1, pp. 71-83. doi: 10.1016/0278-2626(82)90007-0
46. Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's diseases: community based study. *Mov Disord*, 1999, no. 14, pp. 71-83. doi: 10.1002/1531-8257(199911)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7
47. Захаров В.В. Использование пронорана в лечении недементных когнитивных нарушений // *Неврологический журнал*. 2008. № 2. С. 38-42.
48. Schück S., Bentué-Ferrer D., Kleinermans D., Reymann J.M., Polard E., Gandon J.M., Allain H. Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine

- agonist, in young healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*, 2002, vol. 1, no. 16, pp. 57-65. doi: 10.1046/j.1472-8206.2002.00070.x
49. Kahvecioglu U., Özkaynak S., Zadikoglu A. Efficacy of piribedil on age-related cognitive decline. *Med J Akdeniz University*, 1995, vol. 12, no. 1-3, pp. 1300-1779.
50. Пилипович А.А. Биоэлектрическая активность головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона //Врач. 2012. № 4. С. 107-112.
51. Mikhailova N.M., Sokolova O.N., Gavrilova S.I. Pronoran in the treatment of mental organic syndrome in the elderly. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2004, vol. 10, no. 104, pp. 41-47.
52. Гаврилова С.И., Селезнева Н.Д., Жариков Г.А. Проноран (пирибедил) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения //Психиатрия. 2005. № 3. С. 66-72.
53. Аведисова А.С., Бочкарев В.К., Файзуллоев А.З. Эффективность пронорана при возрастном ухудшении памяти //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. №2. С. 46-50.
54. Чернявская Т.К. Опыт использования Пронорана для повышения эффективности интерактивного обучения пациентов пожилого возраста с артериальной гипертонией и когнитивными расстройствами //Психические расстройства в общей медицине. 2009. № 3. С. 52-55.
55. Попова А.А., Алехина О.Д., Бурлачук В.Т. Возможности коррекции умеренных когнитивных расстройств у пациентов пожилого и старческого возраста в общемедицинской практике //Психические расстройства в общей медицине. 2010. № 2. С. 49-52.
56. Шишкова В., Осыченко М. Профилактика метаболических и когнитивных нарушений при ожирении и сахарном диабете типа 2 //Врач. 2011. № 2. С. 31-34.
57. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В. Особенности применения пирибедила в лечении когнитивных нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца //Клиническая медицина. 2017. № 5. С. 445-450.
58. Benkert O., Müller-Siecheneder F., Wetzel H. Dopamine agonists in schizophrenia: a review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1995, vol. 1, no. 5, pp. 43-53. doi: 10.1016/0924-977x(95)00022-h
59. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Сульпирид в терапии тревожных расстройств и тревожной симптоматики в рамках иных расстройств (обзор литературы) //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 5. С. 25-33.
60. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эффективность амисульприда в терапии депрессивных нарушений при шизофрении и других эндогенных психозах //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 3. С. 19-26.

61. Kasper S., Barnas C., Heiden A., Volz H.P., Laakmann G., Zeit H., Pfolz H. Pramipexole as adjunct to haloperidol in schizophrenia. Safety and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1997, vol. 1, no. 7, pp. 65-70. doi: 10.1016/s0924-977x(96)00393-8
62. Ishitobi M., Kosaka H., Shukunami K., Murata T., Wadaet Y. Adjunctive treatment with low-dosage pramipexole for risperidone-associated hyperprolactinemia and sexual dysfunction in a male patient with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, vol. 2, no. 31, pp. 243-245. doi: 10.1097/JCP.0b013e31820f4fbd
63. Kelleher J.P., Centorrino F., Huxley N.A., Bates J.A., Drake J.K., Egli S., Baldessarini R.J. Pilot randomized, controlled trial of pramipexole to augment antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, vol. 6, no. 22, pp. 415-418. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.002
64. Pich E.M., Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D3 receptors: Possible clinical applications of selective drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, vol. 9, no. 25, pp. 1437-1447. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.012
65. Wood P.B. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother*, 2008, vol. 5, no. 8, pp. 781-797. doi: 10.1586/14737175.8.5.781
66. Kandre D., Banwari G., Sharma P. Comorbid Functional Shoulder Pain and Zolpidem Dependence Treated with Pramipexole. *Indian J Psychol Med*, 2015, vol. 4, no. 37, pp. 443-445. doi: 10.4103/0253-7176.168591
67. Evidente V.G. Piribedil for restless legs syndrome: a pilot study. *Mov Disord*, 2001, vol. 3, no. 16, pp. 579-581. doi: 10.1002/mds.1104
68. Sethy V.H., Ellerbrock B.R., Wu H. U-95666E: a potential anti-parkinsonian drug with anxiolytic activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, vol. 5, no. 21, pp. 873-883. doi: 10.1016/s0278-5846(97)00086-9
69. Bartoszyk G.D. Anxiolytic effects of dopamine receptor ligands: I. Involvement of dopamine autoreceptors. *Life Sci*, 1998, vol. 7, no. 62, pp. 649-663. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01160-0
70. Moraga-Amaro R., Gonzalez H., Pacheco R., Stehberg J. Dopamine receptor D3 deficiency results in chronic depression and anxiety. *Behav Brain Res*, 2014, no. 274, pp. 186-193. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.055
71. Hood S.D., Potokar J.P., Davies S.J., Hince D.A., Morris K., Seddon K. M., Nutt D.J., Argyropoulos S.V. Dopaminergic challenges in social anxiety disorder: evidence for dopamine D3 desensitisation following successful treatment with serotonergic antidepressants. *J Psychopharmacol*, 2010, vol. 5, no. 24, pp. 709-716. doi: 10.1177/0269881108098144

72. Marazziti D., Presta S., Pfanner C., Dell'Osso L., Cassano G.B. Pramipexole augmentation in panic with agoraphobia. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 3, no. 158, pp. 498-499. doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.498-a
73. Holman A.J., Myers R.R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 8, no. 52, pp. 2495-2505. doi: 10.1002/art.21191
74. Akhmadeeva G.N., Magzhanov R.V., Tayupova G.N., Bajtimerov A.R., Hidiyatova I.M. Anxiety and depressive disorders in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017, vol. 2, no. 117, pp. 54-58. doi: 10.17116/jnevro20171171254-58
75. Herceg M., Nagy F., Pál E., Janszky J., Késmárky I., Komoly S., Kovács N. Pramipexole may be an effective treatment option in essential tremor. *Clin Neuropharmacol*, 2012, vol. 2, no. 35, pp. 73-76. doi: 10.1097/WNF.0b013e31824687bf
76. Ferini-Strambi L., Marelli S. Pharmacotherapy for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, vol. 8, no. 15, pp. 1127-1138. doi: 10.1517/14656566.2014.908850
77. Lemke M.R. Antidepressant effects of dopamine agonists. Experimental and clinical findings. *Nervenarzt*, 2007, vol. 1, no. 78, pp. 31-38. doi: 10.1007/s00115-006-2104-0
78. Sierra M. Depersonalization: A New Look at a Neglected Syndrome. *Cambridge University Press*. 1st Ed. 2012. ISBN 978-1107406391. 184 p.
79. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. Л.: Медицина, 1981. 207 с.
80. Hollander E., Liebowitz M.R., DeCaria C., Fairbanks J., Fallon B., Klein D.F. Treatment of depersonalization with serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, vol. 3, no. 10, pp. 200-203.
81. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Анафранил (кломипрамин): новый взгляд на известный препарат. //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2020. № 2. С. 41-50.
82. Bout A., Berhili N., Benbrahim M., Aalouane R., Rammouz I. Lamotrigine in the treatment of resistant depersonalization disorder: A case report. *Encephale*, 2018, vol. 1, no. 44, pp. 85-87. doi: 10.1016/j.encep.2017.04.003
83. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Мемантин: возможности и перспективы применения в психиатрии (обзор современных данных) //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016. № 4. С. 42-51.
84. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Мемантин в жидкой форме при нейродегенеративных заболеваниях: факты и перспективы. //Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2020. № 2. С. 30-37.

85. Abbas S., Chandra P.S., Srivastava M. The use of fluoxetine and buspirone for treatment-refractory depersonalization disorder. *J Clin Psychiatry*, 1995, vol. 10. no. 56, p. 484.
86. Foguet Q., Álvarez M.J., Castells E., Arrufat F. Methylphenidate in depersonalization disorder: a case report. *Actas Esp Psiquiatr*, 2011, vol. 1, no. 39, pp. 75-78.
87. Scarella T.M., Franzen J.R. Case report: Improvement in dissociative symptoms with mixed amphetamine salts. *J Trauma Dissociation*, 2017, vol. 5, no. 18, pp. 649-662. doi: 10.1080/15299732.2016.1259195
88. Kosten T.R., George T.P., Kosten T.A. The potential of dopamine agonists in drug addiction. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, vol. 4, no. 11, pp. 491-499. doi: 10.1517/13543784.11.4.491
89. Dourish C.T., Cooper S.J. Suppression of drinking and induction of sedation by a dopamine agonist is blocked by small doses of spiperone. *Neuropharmacology*, 1982, vol. 1, no. 21, pp. 69-72. doi: 10.1016/0028-3908(82)90213-1

References

1. Stahl S.M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th Ed. *Cambridge University Press*, 2013. ISBN 978-1107686465
2. Illarioshkin S.N., Karpova E.A., Ivanova-Smolenskaya I.A., Chernikova L.A. Agonist dofaminovykh retseptorov piribedil v lechenii bolezni Parkinsona [An agonist of dopamine receptors piribedil in the treatment of Parkinson disease]. *Nevrologija i revmatologija. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum*, 2013, no. 1, pp. 25-29.
3. Perez-Lloret S., Rascol O. Piribedil for the Treatment of Motor and Non-motor Symptoms of Parkinson Disease. *CNS Drugs*, 2016, vol. 8, no. 30, pp. 703-717. doi: 10.1007/s40263-016-0360-5
4. Mittur A. Piribedil: Antiparkinsonian Properties and Potential Clinical Utility in Dopaminergic Disorders. *Current Drug Therapy*, 2011, vol. 6, no. 1, pp. 17-34.
5. Suwantamee J., Nidhinandana S., Srisuwananukorn S., Laptikultham S., Pisarnpong A., Chankrachang S., Bundhukul A. Efficacy and safety of piribedil in early combination with L-dopa in the treatment of Parkinson's disease: a 6-month open study. *J Med Assoc Thai*, 2004, vol. 11, no. 87, pp. 1293-1300.
6. Millan M.J., Cussac D., Milligan G., Carr C., Audinot V., Gobert A., Lejeune F., Rivet J.M., Brocco M., Duqueyroi D. Antiparkinsonian agent piribedil displays antagonist properties at native, rat, and cloned, human $\alpha(2)$ -adrenoceptors: cellular and functional characterization. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, vol. 3, no. 297, pp. 876-887.

7. Pilipovich A.A., Golubev V.L. Primenenie pronorana v nevrologicheskoy praktike [The use of pronoran in the neurological practice]. *Lechenie zabolevanij nervnoj sistemy*, 2009, no. 1, pp. 14-20.
8. Cagnotto A., Parotti L., Mennini T. In vitro affinity of piribedil for dopamine D3 receptor subtypes, an autoradiographic study. *Eur J Pharmacol*, 1996, vol. 10, pp. 63-67. doi: 10.1016/0014-2999(96)00503-1
9. Millan M.J., Maiofiss L., Cussac D., Audinot V., Boutin J.A., Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, vol. 2, no. 303, pp. 791-804. doi: 10.1124/jpet.102.039867
10. Simon N., Micallef J., Reynier J.C., Lesourd M., Witjas T., Alicherif A., Azulay J.P., Blin O. End-of-dose akinesia after a single intravenous infusion of the dopaminergic agonist piribedil in Parkinson's disease patients: a pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, double-blind study. *Mov Disord*, 2005, vol. 7, no. 20, pp. 803-809. doi: 10.1002/mds.20400
11. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Aripriazol – unikal'nyj antipsikhotik s schirokim spektrom primeneniya v psikiatrii: fakty i perspektivy [Aripriazol: an unique antipsychotic with a wide spectrum of usability in psychiatry]. *Psikiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2017, no. 4, pp. 30-47.
12. Pizova N.V. Pronoran v lechenii kognitivnyh rasstrojstv [Pronoran in the treatment of cognitive disorders]. *Consilium Medicum*, 2008, no. 12, pp. 65-70.
13. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Proroksan v narkologii i psikiatrii (chast' 1) [Proroxan in addiction medicine and psychiatry (Part 1)]. *Psikiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2017, no. 2, pp. 44-51.
14. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Khlorprotiksen: obzor primeneniya v psikiatrii (I chast') [Chlorprothixene: a review of its use in psychiatry]. *Psikiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2016, no. 2, pp. 26-32.
15. Fedorova N.V., Artemjeva E.G. Primenenie pronorana – sovremennogo agonista dofaminovyh retseptorov v lechenii bolezni Parkinsona [The use of pronoran – a modern agonist of dopamine receptors in the treatment of Parkinson disease]. *Informatsionnoe pis'mo*, Moscow, 2003.
16. Fedorova N.V., Kim I.P. Lechenie bolezni Parkinsona [The treatment of Parkinson disease]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2002, no. 2, pp. 68-75.
17. Ziegler M., Rondot P. Activity of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study. *Presse Med*, 1999, no. 28, pp. 1414-1418.
18. Calzi F., Bellasio R., Guiso G., Caccia S., Tacconiet M.T. Effect of piribedil and its metabolite, S584, on brain lipid peroxidation in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*, 1997, vol. 2, no. 338, pp. 185-190. doi: 10.1016/s0014-2999(97)81947-4

19. Joffe R.T., Post R.M., Ballenger J.C., Rebar R., Rakita R., Gold P.W. Neuroendocrine effects of the dopamine agonist piribedil in depressed patients. *Clin Neuropharmacol*, 1986, vol. 5, no. 9, pp. 448-455. doi: 10.1097/00002826-198610000-00005.
20. Diehl D.J., Gershon S. The role of dopamine in mood disorders. *Compr Psychiatry*, 1992, vol. 2, no. 33, pp. 115-120. doi: 10.1016/0010-440x(92)90007-d
21. Levin O.S., Golubeva L.V. Geterogenost' umerennogo kognitivnogo rasstrojstva: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty [Heterogeneity of mild cognitive impairment: diagnostic and therapeutic aspects]. *Consilium Medicum*, 2006, no. 2, pp. 106-112.
22. Jonker C., Geerlings M.I., Schmand B. Are memory predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, no. 15, pp. 983-991. doi: 10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::aid-gps238>3.0.co;2-5.
23. Venisse T., Montastruc L., Rascal A. Clinical pharmacology and treatment of Parkinson's disease. *Rev Geriatr*, 1985, no. 10, p. 103.
24. Velho-Gronberg P., Paal G., Grossmann W. Parkinson tremor: clinical and electrophysiological assessments of the response to piribedil. *Psychol Med (Paris)*, 1979, no. 11, p. 235.
25. Ziegler M., Rascol O. Efficacy of piribedil in adjunction to L-dopa in a 6-month randomized placebo-controlled study in early Parkinson's diseases. 52nd Annual Meeting of the American Academy of Neurology. *San Diego*, 2000; Abstract.
26. Allain H., Coz F., Del Signore S. Piribedil Plasma Levels after Chronic Oral Administration of Trivastal Retard 50 (150 mg/day) in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders*, 2001, vol. 7, p. 51.
27. Ziegler M., Del Signore S., Bonhomme C. Resting Tremor is Inversely Related to Piribedil Plasma Concentration after Intravenous Administration in Parkinsonian Patients. *Parkinsonism and related disorders*, 2001, no. 7, p. 75.
28. Agnoli A., Baldassarini M., Del Roscio C. Piribedil and Parkinson's disease: Protection of Peripheral Side-Effects by Domperidone. *Clin Pharmacol*, 1981, no. 2, pp. 117-122.
29. Shopsin B., Gershon S. Dopamine receptor stimulation in the treatment of depression: piribedil (ET-495). *Neuropsychobiology*, 1978, vol. 1, no. 4, pp. 1-14. doi: 10.1159/000117615
30. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*, 2002, vol. 4, no. 159, pp. 1-50.
31. Post R.M., Gerner R.H., Carman J.S., Gillin J.C., Jimerson D.C., Goodwin F.K., Bunney Jr. W.E. Effects of a dopamine agonist piribedil in depressed patients: relationship of pretreatment homovanillic acid to antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry*, 1978, vol. 5, no. 35, pp. 609-615. doi: 10.1001/archpsyc.1978.01770290091008

32. Guillaume R., Charles G., Mesters P., Schittecatte M., Wilmotteet J. Stimulation of somatotropin hormone by piribedil, a dopaminergic agonist, in endogenous depression. Preliminary study. *Acta Psychiatr Belg*, 1988, vol. 2, no. 88, pp. 153-161.
33. Brocco M., Dekeyne A., Papp M., Millan M.J. Antidepressant-like properties of the anti-Parkinson agent, piribedil, in rodents: mediation by dopamine D2 receptors. *Behav Pharmacol*, 2006, vol. 7, no. 17, pp. 559-572. doi: 10.1097/01.fbp.0000236267.41806.5b
34. Mazo G.E., Neznanov N.G. Terapevticheski rezistentnye depressii [*Treatment resistant depressions*]. St. Petersburg, 2012, 448 p. ISBN 978-5-905225-48-2
35. Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. Depressii i rezistentnost'. Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej [*Depressions and resistance. A practical guide for doctors*]. Moscow, RIOR: INFRA-M, 2013, 374 p. ISBN 978-5-369-01096-9
36. Kondo S., Hayashi H., Eguchi T., Oyama T., Wada T., Otani K. Bromocriptine augmentation therapy in a patient with Cotard's syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, vol. 4, no. 27, pp. 719-721. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00083-6
37. Takahashi T., Nibuya M., Nomura S. Delusion of Cotard's syndrome successfully treated with a dopamine agonist. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010, vol. 2, no. 22, p. E27. doi: 10.1176/jnp.2010.22.2.247.e27.
38. Maruo J., Haraguchi Y., Tateishi H., Noguchi T., Mizoguchi Y., Kato T. A., Kawashima T., Monji M. Abnormal behaviours during pramipexole treatment for Cotard's syndrome: a case report. *Psychogeriatrics*, 2016, vol. 4, no. 16, pp. 283-286. doi: 10.1111/psyg.12148
39. Pilipovich A.A. Effektivnost' pronorana u patsientov s boleznju Parkinsona [Efficacy of pronoran in the treatment of Parkinson disease]. *Consilium Medicum*, 2014, no. 9, pp. 5-10.
40. Pilipovich A.A. Narushenija pamjati i rol' pronorana v ih korrektsii [Memory impairments and the role of pronoran in their correction]. *Effektivnaja farmakoterapija*, 2016, no. 9, pp. 8-17.
41. Zakharov V.V. Vserossijskaja programma issledovanij epidemiologii i terapii kognitivnyh rasstrojstv v pozhilom vozraste («Prometej») [A Russian national programme on the research of the epidemiology and therapy of cognitive disorders in an advanced age]. *Nevrologicheskij zhurnal*, 2006, no. 2, pp. 27-32.
42. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Strachunskaja E.Ya. Lechenie nedementnyh kognitivnyh narushenij u patsientov s arterial'noj gipertenziej i tserebral'nym aterosklerozom. (Po rezul'tatam rossijskogo multisentrovogo issledovanija FUETE.) [The treatment of non-dementing mild cognitive impairment in patients with arterial hypertension and cerebral atherosclerosis]. *Nevrologicheskij zhurnal*, 2012, no. 4, pp. 49-55.

43. Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral ageing: value of a dopaminergic agonist, piribedil. *J Neurol*, 1992, vol. 1, no. 239, pp. S13-S16. doi: 10.1007/BF00819561
44. Nagaraja D., Jayashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 9, no. 158, pp. 1517-1519. doi: 10.1176/appi.ajp.158.9.1517
45. Pirozzolo F.J., Hansch E.C., Mortimer J.A., Webster D.D., Kuskowski M.A. Dementia in Parkinson's diseases: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn*, 1982, vol. 1, pp. 71-83. doi: 10.1016/0278-2626(82)90007-0
46. Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's diseases: community based study. *Mov Disord*, 1999, no. 14, pp. 71-83. doi: 10.1002/1531-8257(199911)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7
47. Zakharov V.V. Ispol'zovanie pronorana v lechenii nedementnykh kognitivnykh narushenij [The use of pronoran in the treatment of non-dementing mild cognitive impairment]. *Nevrologicheskij zhurnal*, 2008, no. 2, pp. 38-42.
48. Schück S., Bentué-Ferrer D., Kleinermans D., Reymann J.M., Polard E., Gandon J.M., Allain H. Psychomotor and cognitive effects of piribedil, a dopamine agonist, in young healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*, 2002, vol. 1, no. 16, pp. 57-65. doi: 10.1046/j.1472-8206.2002.00070.x
49. Kahvecioglu U., Özkaynak S., Zadikoglu A. Efficacy of piribedil on age-related cognitive decline. *Med J Akdeniz University*, 1995, vol. 12, no. 1-3, pp. 1300-1779.
50. Pilipovich A.A. Bioelektricheskaja aktivnost' golovnogogo mozga u patsientov s boleznju Parkinsona [Bioelectrical activity of the brain in patients with Parkinson disease]. *Vrach*, 2012, no. 4, pp. 107-112.
51. Mikhailova N.M., Sokolova O.N., Gavrilova S.I. Pronoran in the treatment of mental organic syndrome in the elderly. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2004, vol. 10, no. 104, pp. 41-47.
52. Gavrilova S.I., Selezneva N.D., Zharikov G.A. Pronoran (piribedil) v lechenii sindroma mjagkogo kognitivnogo snizhenija [Pronoran (piribedil) in the treatment of mild cognitive impairment syndrome]. *Psikhiatrija*, 2005, no. 3, pp. 66-72.
53. Avedisova A.S., Bochkarev V.K., Faizulloev A.Z. Effektivnost' pronorana pri vozrastnom uhudshenii pamjati [Efficacy of pronoran in age-related memory decline]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 2005, no. 2, pp. 46-50.
54. Chernjavskaja T.K. Opyt ispol'zovanija Pronorana dlja povyshenija effektivnosti interaktivnogo obuchenija patsientov pozhilogo vozrasta s arterial'noi gipertoniej i kognitivnymi rasstrojstvami [Our experience with the use of Pronoran in patients of advanced age with arterial hypertension and cognitive impairments for improving the effectiveness of their interactive training]. *Psikhicheskie rasstrojstva v obshej meditsine*, 2009, no. 3, pp. 52-55.

55. Popova A.A., Alekhina O.D., Burlachuk V.T. Vozmozhnosti korrektsii umerennykh kognitivnykh rasstrojstv u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta v obshchimeditsinskoj praktike [On the possibilities of treatment of moderate cognitive impairments in patients of advanced and old age in general medical practice]. *Psikhicheskie rasstrojstva v obshej meditsine*, 2010, no. 2, pp. 49-52.
56. Shishkova V., Osychenko M. Profilaktika metabolicheskikh i kognitivnykh narushenij pri ozhireнии i saharom diabete tipa 2 [Prophylaxis of metabolic and cognitive impairments in obesity and type 2 diabetes mellitus]. *Vrach*, 2011, no. 2, pp. 31-34.
57. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V. Osobennosti primeneniya piribedila v lechenii kognitivnykh narushenij u patsientov s ishemicheskoj bolezn'ju serdca [On the peculiarities of the use of piribedil in the treatment of cognitive impairments in patients with an ischemic heart disease]. *Klinicheskaja meditsina*, 2017, no. 5, pp. 445-450.
58. Benkert O., Müller-Siecheneder F., Wetzel H. Dopamine agonists in schizophrenia: a review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1995, vol. 1, no. 5, pp. 43-53. doi: 10.1016/0924-977x(95)00022-h
59. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Sul'pirid v terapii trevozhnykh rasstrojstv i trevozhnoj simptomatiki v ramkah inyh rasstrojstv (obzor literatury) [Sulpiride in the treatment of anxiety disorders and anxiety symptoms in other disorders (a literature review)]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2016, no. 5, pp. 25-33.
60. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Effektivnost' amisulprida v terapii depressivnykh narushenij pri shizofrenii i drugih endogennykh psikhozah [Effectiveness of amisulpride in the treatment of depressive symptoms in schizophrenia and other endogenous psychoses]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2016, no. 3, pp. 19-26.
61. Kasper S., Barnas C., Heiden A., Volz H.P., Laakmann G., Zeit H., Pfohl H. Pramipexole as adjunct to haloperidol in schizophrenia. Safety and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1997, vol. 1, no. 7, pp. 65-70. doi: 10.1016/s0924-977x(96)00393-8
62. Ishitobi M., Kosaka H., Shukunami K., Murata T., Wadaet Y. Adjunctive treatment with low-dosage pramipexole for risperidone-associated hyperprolactinemia and sexual dysfunction in a male patient with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, vol. 2, no. 31, pp. 243-245. doi: 10.1097/JCP.0b013e31820f4fbd
63. Kelleher J.P., Centorrino F., Huxley N.A., Bates J.A., Drake J.K., Egli S., Baldessarini R.J. Pilot randomized, controlled trial of pramipexole to augment antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, vol. 6, no. 22, pp. 415-418. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.002

64. Pich E.M., Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D3 receptors: Possible clinical applications of selective drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, vol. 9, no. 25, pp. 1437-1447. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.012
65. Wood P.B. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother*, 2008, vol. 5, no. 8, pp. 781-797. doi: 10.1586/14737175.8.5.781
66. Kandre D., Banwari G., Sharma P. Comorbid Functional Shoulder Pain and Zolpidem Dependence Treated with Pramipexole. *Indian J Psychol Med*, 2015, vol. 4, no. 37, pp. 443-445. doi: 10.4103/0253-7176.168591
67. Evidente V.G. Piribedil for restless legs syndrome: a pilot study. *Mov Disord*, 2001, vol. 3, no. 16, pp. 579-581. doi: 10.1002/mds.1104
68. Sethy V.H., Ellerbrock B.R., Wu H. U-95666E: a potential anti-parkinsonian drug with anxiolytic activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, vol. 5, no. 21, pp. 873-883. doi: 10.1016/s0278-5846(97)00086-9
69. Bartoszyk G.D. Anxiolytic effects of dopamine receptor ligands: I. Involvement of dopamine autoreceptors. *Life Sci*, 1998, vol. 7, no. 62, pp. 649-663. doi: 10.1016/s0024-3205(97)01160-0
70. Moraga-Amaro R., Gonzalez H., Pacheco R., Stehberg J. Dopamine receptor D3 deficiency results in chronic depression and anxiety. *Behav Brain Res*, 2014, no. 274, pp. 186-193. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.055
71. Hood S.D., Potokar J.P., Davies S.J., Hince D.A., Morris K., Seddon K. M., Nutt D.J., Argyropoulos S.V. Dopaminergic challenges in social anxiety disorder: evidence for dopamine D3 desensitisation following successful treatment with serotonergic antidepressants. *J Psychopharmacol*, 2010, vol. 5, no. 24, pp. 709-716. doi: 10.1177/0269881108098144
72. Marazziti D., Presta S., Pfanner C., Dell'Osso L., Cassano G.B. Pramipexole augmentation in panic with agoraphobia. *Am J Psychiatry*, 2001, vol. 3, no. 158, pp. 498-499. doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.498-a
73. Holman A.J., Myers R.R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*, 2005, vol. 8, no. 52, pp. 2495-2505. doi: 10.1002/art.21191
74. Akhmadeeva G.N., Magzhanov R.V., Tayupova G.N., Bajtimerov A.R., Hidiyatova I.M. Anxiety and depressive disorders in Parkinson's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2017, vol. 2, no. 117, pp. 54-58. doi: 10.17116/jnevro20171171254-58
75. Herceg M., Nagy F., Pál E., Janszky J., Késmárky I., Komoly S., Kovács N. Pramipexole may be an effective treatment option in essential tremor. *Clin Neuropharmacol*, 2012, vol. 2, no. 35, pp. 73-76. doi: 10.1097/WNF.0b013e31824687bf

76. Ferini-Strambi L., Marelli S. Pharmacotherapy for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, vol. 8, no. 15, pp. 1127-1138. doi: 10.1517/14656566.2014.908850
77. Lemke M.R. Antidepressant effects of dopamine agonists. Experimental and clinical findings. *Nervenarzt*, 2007, vol. 1, no. 78, pp. 31-38. doi: 10.1007/s00115-006-2104-0
78. Sierra M. Depersonalization: A New Look at a Neglected Syndrome. *Cambridge University Press*. 1st Ed. 2012. ISBN 978-1107406391. 184 p.
79. Nuller Yu.L. Depressija i depersonalizatsija [*Depression and depersonalization*]. Leningrad, Meditsina, 1981, 207 p.
80. Hollander E., Liebowitz M.R., DeCaria C., Fairbanks J., Fallon B., Klein D.F. Treatment of depersonalization with serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, vol. 3, no. 10, pp. 200-203.
81. Bykov Yu.V., Bekker R.A. Anafranil (klomipramin): novyj vzgljad na izvestnyj preparat [Anafranil (clomipramine): a new look on an old drug]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2020, no. 2, pp. 41-50.
82. Bout A., Berhili N., Benbrahim M., Aalouane R., Rammouz I. Lamotrigine in the treatment of resistant depersonalization disorder: A case report. *Encephale*, 2018, vol. 1, no. 44, pp. 85-87. doi: 10.1016/j.encep.2017.04.003
83. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Memantin: vozmozhnosti i perspektivy primeneniya v psikiatrii (obzor sovremennyh dannyh) [Memantine: possibilities and perspectives for its use in psychiatry (a review of modern scientific data)]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2016, no. 4, pp. 42-51.
84. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Memantin v zhidkoj forme pri nejrodegenerativnyh zabolevanijah: fakty i perspektivy [Memantine oral drops in neurodegenerative disorders: facts and perspectives]. *Psikhiatrija i psikhofarmakoterapija im. P.B. Gannushkina*, 2020, no. 2, pp. 30-37.
85. Abbas S., Chandra P.S., Srivastava M. The use of fluoxetine and buspirone for treatment-refractory depersonalization disorder. *J Clin Psychiatry*, 1995, vol. 10, no. 56, p. 484.
86. Foguet Q., Álvarez M.J., Castells E., Arrufat F. Methylphenidate in depersonalization disorder: a case report. *Actas Esp Psiquiatr*, 2011, vol. 1, no. 39, pp. 75-78.
87. Scarella T.M., Franzen J.R. Case report: Improvement in dissociative symptoms with mixed amphetamine salts. *J Trauma Dissociation*, 2017, vol. 5, no. 18, pp. 649-662. doi: 10.1080/15299732.2016.1259195
88. Kosten T.R., George T.P., Kosten T.A. The potential of dopamine agonists in drug addiction. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, vol. 4, no. 11, pp. 491-499. doi: 10.1517/13543784.11.4.491

89. Dourish C.T., Cooper S.J. Suppression of drinking and induction of sedation by a dopamine agonist is blocked by small doses of spiperone. *Neuropharmacology*, 1982, vol. 1, no. 21, pp. 69-72. doi: 10.1016/0028-3908(82)90213-1

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Быков Юрий Витальевич, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, *педиатрический факультет ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России»*
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Российская Федерация
yubykov@gmail.com

Беккер Роман Александрович, программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук *Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве*
б. Бен-Гурион, г. Беэр-Шева, 8410501, Израиль
rbekker1@gmail.com

DATA ABOUT THE AUTHORS

Bykov Yuriy Vitalievich, anesthesiologist, psychiatrist, addiction medicine specialist, Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department of Pediatrics
Stavropol State Medical University
310, Mira Str., Stavropol, 355017, Russian Federation
yubykov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4705-3823

Bekker Roman Alexandrovich, Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering
Ben-Gurion University of the Negev
bulv. Ben-Gurion, Beer-Sheva, 8410501, Israel
rbekker1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0773-3405