

Медикаментозное сопровождение реабилитации пациентов, перенесших инсульт: роль ГАМК-ергических препаратов

Е.В. Костенко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>, ekostenko58@yandex.ru

А.Г. Кашежев¹, <https://orcid.org/0000-0001-7483-1796>, kashezhevalim@gmail.com

Л.В. Петрова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>, ludmila.v.petrova@yandex.ru

М.А. Энеева¹, <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>, eneeva.m@yandex.ru

¹ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Актуальность нейропротекторной терапии у пациентов, перенесших церебральный инсульт (ЦИ), обусловлена его широкой распространенностью, а также необходимостью максимально возможного восстановления поврежденных структур и функций центральной нервной системы (ЦНС).

Цель. Оценить клиническую эффективность и переносимость никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (Пикамилон) в комплексной реабилитации пациентов в позднем восстановительном (ПВП) и резидуальном периодах (РП) ишемического инсульта (ИИ) в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 110 пациентов в ПВП и РП ИИ (женщин – 67, мужчин – 43), средний возраст $58,0 \pm 9,74$ года. Давность перенесенного инсульта составила в среднем 214 ± 28 дня для ПВП и 428 ± 47 дня для РП. Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную программу медицинской реабилитации (МР). В основную группу включили по 30 пациентов в ПВП и РП ИИ, которым, наряду со стандартной схемой лечения, проводилась терапия никотиноил гамма-аминомасляной кислотой (Пикамилон). Группы контроля включали 30 пациентов в ПВП и 20 пациентов в РП ИИ, в реабилитационный комплекс которых не включался вышеуказанный препарат.

Результаты. Комплекс реабилитационных мероприятий с включением никотиноил гамма-аминомасляной кислоты позволил значимо улучшить показатели нейродинамических ($p < 0,05$) и регуляторных функций ($p < 0,05$) в основных подгруппах по Монреальской когнитивной шкале, эмоционального статуса ($p > 0,05$ по шкале Бека), общего самочувствия, активности, настроения (шкала САН) и базовой функциональной активности (средний балл индекса Бартел составил $82,6 \pm 3,5$ в основных группах, $p < 0,05$). Клинический эффект прослеживался через месяц терапии и сохранялся через 2 мес.

Выводы. Включение нейропротекторной терапии в процесс МР приводит к нейропсихологической и социальной адаптации пациента, регрессу астенических проявлений, что, вероятно, связано с повышением пластических и регуляторных процессов головного мозга.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон), когнитивные функции, эмоциональный статус

Для цитирования: Костенко ЕВ, Кашежев АГ, Петрова ЛВ, Энеева МА. Медикаментозное сопровождение реабилитации пациентов, перенесших инсульт: роль ГАМК-ергических препаратов. *Медицинский совет*. 2023;17(21):8–19. <https://doi.org/10.21518/ms2023-408>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Medical support of rehabilitation of stroke patients: the role of GABA-ergic drugs

Elena V. Kostenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0902-348X>, ekostenko58@yandex.ru

Alim G. Kashezhev¹, <https://orcid.org/0000-0001-7483-1796>, kashezhevalim@gmail.com

Liudmila V. Petrova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0353-553X>, ludmila.v.petrova@yandex.ru

Malika A. Eneeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-3747-2111>, eneeva.m@yandex.ru

¹ Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Bldg. 1, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105005, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The relevance of neuroprotective therapy in patients with cerebral stroke (CS) is due to its high prevalence, as well as the need for the maximum possible restoration of damaged structures and functions of the central nervous system (CNS).

Aim. To evaluate the clinical efficacy and nicotinoyl gamma-aminobutyric acid tolerance in the complex rehabilitation of patients in the late recovery and chronic periods of ischemic stroke (IS) in outpatient stage.

Materials and methods. 110 patients in the late recovery period (LRP) and the residual period of IS, 57 women and 43 men, average age 58.0 ± 9.74 years, were observed. The duration of the stroke was on average 214 ± 28 days in PVP-patients and 428 ± 47 days for the residual period. All patients included in the study received a standard medical rehabilitation program. Two main groups included 30 patients in LRP and the residual period of IS, who treated with nicotinoyl gammaaminobutyric. Two control groups included 30 patients in LRP and 20 patients in the residual period of IS, who received only the standard medical rehabilitation program.

Results. The complex of rehabilitation with the inclusion of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid (picamilon) significantly improved the indicators of neurodynamic ($p < 0.05$) and regulatory functions ($p < 0.05$) in the main subgroups on the MoCA scale, emotional status ($p > 0.05$ on the Beck scale), general well-being, activity, mood (WAM scale) and basic functional activity (the average Bartel index at the end of the study was 82.6 ± 3.5 in the main groups, $p < 0.05$). The clinical effect was observed after a month of the therapy and persisted until the end of the study.

Conclusion. The inclusion of neuroprotective therapy in the complex rehabilitation leads to earlier neuropsychological and social adaptation of the patient, regression of fatigue, which is probably associated with an increase in neuroplastic and regulatory brain processes.

Keywords: stroke, rehabilitation, gamma-aminobutyric acid (picamilon), cognitive functions, emotional status

For citation: Kostenko EV, Kashezhev AG, Petrova LV, Eneeva MA. Medical support of rehabilitation of stroke patients: the role of GABA-ergic drugs. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(21):8–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-408>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) – гетерогенная группа заболеваний, вызванных нарушением гемодинамики в системах каротидных и базилярной артерий, вследствие поражения сосудов различного диаметра. В зависимости от этиологии ЦВБ может проявляться как хроническим прогрессирующим неврологическим дефицитом, нейропсихологическими расстройствами, так и остро развивающейся сосудистой катастрофой, в первую очередь церебральным инсультом (ЦИ) [1]. В структуре острых состояний преобладает ишемический инсульт (ИИ), распространенность которого в 4–6 раз превышает геморрагический инсульт. Течение ИИ имеет стадийность, определяющую объем необходимых медицинских вмешательств. Время после инсульта с точки зрения восстановления функций и задач реабилитации делится на 5 периодов: острейший (до 3 сут. от начала заболевания), острый (до 21 дня), ранний (до 6 мес.) и поздний (до 12 месяцев) восстановительный периоды и резидуальный период (свыше 1 года) [2]. Приоритетными задачами фармакотерапии первых двух периодов являются уменьшение объема очага повреждения, в т. ч. и с применением тромболитических препаратов, и снижение рисков развития повторного ИИ.

Раннее начало медицинской реабилитации (МР) способствует максимально возможному восстановлению поврежденных структур и функций ЦНС. Реабилитационная программа включает мультидисциплинарный подход с использованием индивидуальных методик кинезиотерапии, физиотерапии, массажа, электростимуляции, рефлексотерапии, психотерапии и медикаментозную коррекцию постинсультных состояний. Наряду с базисной терапией, направленной на вторичную профилактику инсульта, проводится патогенетическая терапия в зависимости от подтипа ЦИ [3–7]. Важная роль в реабилитационном процессе отводится стратегии нейропротекции, направленной на предотвращение и уменьшение повреждения

нейронов в условиях ишемии, влияющая на клеточные механизмы нейрорегенерации и церебральную реорганизацию, что приводит не только к структурному и метаболическому, но и к функциональному восстановлению [8–15]. Интеграция медикаментозной составляющей в индивидуальный план МР является одним из важнейших аспектов комплексности реабилитационного процесса. Медикаментозная терапия с точки зрения Международной классификации функционирования (МКФ) относится к факторам внешней среды, и задача врача физической и реабилитационной медицины обеспечить, чтобы эти факторы поддерживали реабилитационный процесс [7]. В МКФ фармакотерапия зашифрована в доменах второго уровня – «e110. Продукты или вещества для персонального потребления» и домене третьего уровня – «e1101. Лекарственные вещества». Оценка роли лекарств, как и всех факторов среды, осуществляется в значениях от -4 до +4 баллов, где оценка «-4» свидетельствует о негативном влиянии медикаментозной терапии на функционирование пациента, а оценка «+4» говорит о том, что препараты являются пособниками реабилитационного процесса [16].

Возникающий вследствие ЦВБ, в т. ч. и после ИИ, дисбаланс нейромедиаторных систем вызывает дополнительные нарушения, топически не связанные с перенесенным событием, однако оказывающие негативное влияние на функциональное восстановление пациента. Достаточно распространенными являются астенический синдром и различные аффективные расстройства, сопровождающиеся повышенной тревожностью и нарушениями сна [17]. Предполагается, что основную роль в этом процессе играет дисрегуляция активирующих и ингибирующих процессов в ЦНС, в первую очередь взаимодействия глутамат- и ГАМК-ергических систем с тенденцией к гиперактивации первой [18]. С учетом эксайтотоксичности глутамата, опосредованной повышением уровня внутриклеточного кальция и активацией протеиназ [19, 20], коррекция нарушений баланса этих

систем за счет ГАМК-ергической стимуляции представляется логичной стратегией фармакотерапии ЦБВ, в т. ч. ИИ в позднем и резидуальном восстановительных периодах. Имеются данные о непосредственном участии ГАМК-ергической системы в процессах репарации и нейропластичности после перенесенного ИИ [21].

Гамма-аминомасляная кислота

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК, *gamma-aminobutyric acid*, GABA) – основной ингибирующий медиатор ЦНС. Впервые ГАМК была синтезирована в конце XIX в., однако лишь в 1950 г. была обнаружена в ЦНС [22]. В дальнейшем были изучены многие биологические эффекты ГАМК и предпринимались попытки использовать синтетические аналоги вещества для лечения широкого спектра неврологических заболеваний. Структурно ГАМК представляет собой простую аминокислоту, связывающуюся со специфическими рецепторами. Она обнаружена во многих отделах нервной системы: коре, базальных ядрах, таламусе, ретикулярной формации, мозжечке, спинном мозге и в сетчатке глаза. Существует несколько подтипов ГАМК-рецепторов: ионотропные GABA-A, GABA-C и метаботропные GABA-B [23, 24]. Подтип GABA-C ряд авторов предлагает отнести к подтипу GABA-A из-за их структурной схожести, с соответствующим именованием GABA-A- ρ или GABA- ρ . При этом GABA-C-рецепторы значительно более чувствительны к ГАМК, нежели GABA-A [25].

GABA-A-рецепторы опосредуют эффекты многих препаратов, применяемых в неврологии и психиатрии. Помимо ГАМК-связывающего участка, в структуре GABA-A имеется множество аллостерических участков, которые связываются с бензодиазепинами, барбитуратами, этанолом, нейростероидами и многими другими соединениями. Среди них наиболее изучены эффекты бензодиазепинов и барбитуратов. Седативный, анксиолитический, миорелаксирующий и противосудорожный эффекты диазепамов и барбитуратов обусловлены их связыванием с GABA-A-рецепторами и повышением их чувствительности к самой ГАМК [26, 27]. GABA-B-рецепторы селективно связываются с баклофеном и фенибутом, что и обуславливает терапевтический эффект этих препаратов [22]. Регуляция тонуса церебральных сосудов также реализуется через активацию GABA-B-рецепторов [28, 29].

В 2018 г. было предложено выделять 5 групп веществ по механизму действия на GABA-рецепторы: препараты, аналогичные биологической ГАМК (синтетическая ГАМК и рацетамы); препараты, обладающие прямым действием на рецепторы (агонисты и антагонисты ГАМК); препараты с косвенным действием на рецепторы ГАМК (вальпроаты, глицин); препараты с комбинированным действием (Пикамилон, габапентин); естественный антагонист ГАМК – глутаминовая кислота [30].

Синтетические аналоги ГАМК

Первым синтетическим аналогом ГАМК, применяемым в медицине, стал аминалон (гаммалон). Аминалон применяется в качестве ноотропного препарата с 70-х годов, однако он плохо проникает через гематоэнцефалический

барьер (ГЭБ) из-за своей полярной структуры. В дальнейшем были синтезированы липофильные соединения с достаточно варьируемыми эффектами, которые обусловлены подтипом активируемого GABA-рецептора и дополнительными свойствами синтезированного вещества. К ним относятся аминокислоты: фенилмасляная кислота, натрия оксибутират, баклофен. Аминокислоты: фенилмасляная кислота (фенибут), являющаяся производной ГАМК, обладает выраженным анксиолитическим эффектом из-за своего прямого действия как на GABA-A-, так и на GABA-B-рецепторы, однако вследствие сродства к рецепторам фенилэтиламина может вызвать синдром отмены, зависимость и серьезные нежелательные явления, связанные с токсичностью [31, 32]. В то же время структурно схожий с фенибутом баклофен из-за селективного связывания с GABA-B-рецептором обладает выраженным миорелаксирующим действием, но не оказывает явного анксиолитического действия [29]. Габапентин, еще один препарат, схожий по строению с ГАМК, обладает противосудорожным и анксиолитическим эффектами, которые не связаны с ГАМК-ергической стимуляцией [29]. Класс препаратов производных пирацетама, т. н. рацетамы, хотя и являются циклическими производными ГАМК, терапевтические эффекты также реализуют не через GABA-рецепторы [23].

Недавно опубликованный систематический обзор исследований, посвященных изучению эффектов ГАМК и ее синтетических аналогов, показал некоторую их эффективность в контроле стресса и коррекции нарушений сна у людей, но из-за небольшого объема выборки и неоднородности используемых методов достоверность полученных результатов требует уточнения [23]. Исследования *in vitro* показали защитные свойства аналогов ГАМК в отношении глутаматной эксайтотоксичности [25].

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон) и ее особенности

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон) была синтезирована в 1970 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте витаминов и начала применяться в клинической практике с 1986 г. Структурной точки зрения представляет собой соединение ГАМК и никотиновой кислоты, включение которой позволило повысить эффективность проникновения препарата через ГЭБ [29]. Системные эндотелиопротективные эффекты никотиноил гамма-аминомасляной кислоты также связаны с включением в структуру молекулы ГАМК никотиновой кислоты, оказывающей прямое миорелаксирующее действие на стенку сосудов и улучшающей фармакокинетические свойства ГАМК [23, 24]. В исследованиях на крысах была показана роль хлорных каналов GABA-A-рецепторов в реализации вазоактивных эффектов Пикамилона [25].

В составе комплексной терапии Пикамилон может усиливать эффекты других препаратов, в частности гинкго билоба. Так, комбинация этих препаратов показала более высокую эффективность в коррекции когнитивных нарушений (КН) у пациентов с ЦБВ по сравнению с монотерапией гинкго [28]. Важной особенностью Пикамилона является быстрота наступления терапевтического эффекта [29].

Вышесказанное определяет интерес изучения влияния никотиноил гамма-аминомасляной кислоты на восстановительный процесс у пациентов с ЦВБ, перенесших ИИ, при включении ее в комплексные программы МР.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (Пикамилон) в комплексной реабилитации пациентов в позднем восстановительном и резидуальном периодах ишемического инсульта в амбулаторных условиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование, одобренное ЛЭК Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины (МНПЦ МРВСМ, протокол №3 от 15.02.2023), было проведено на базе филиала №7 МНПЦ МРВСМ. Отбор потенциальных участников исследования проводился из числа пациентов, направленных на МР медицинскими организациями Москвы. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

В исследование было включено 110 пациентов с ЦВБ в позднем восстановительном (ПВП) и резидуальном периодах (РП) ишемического инсульта, из них мужчин – 43 (39,1%), женщин – 67 (60,9%) в возрасте от 29 до 73 лет (средний возраст – 58,0 ± 9,74 года).

С помощью КТ или МРТ головного мозга у 45 (40,9%) обследованных больных зафиксированы признаки перенесенного ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии; у 53 человек (48,2%) – в бассейне левой средней мозговой артерии; у 12 пациентов (10,9%) выявлены очаги в мозжечке и стволе мозга.

При неврологическом осмотре у большинства больных выявлялись координаторные (n = 52; 47,3%), чувствительные (n = 84; 76,4%) и двигательные (n = 89; 80,9%) нарушения в виде умеренного правостороннего гемипареза – у 45 (40,9%) пациентов, левостороннего гемипареза – в 44 (40,0%) случаях. Речевые расстройства в виде элементов моторной афазии встречались у 21 пациента, сенсорной – у 9 больных; смешанной афазии – у 2 человек. Когнитивные изменения были отмечены у 63 (69,3%) больных со средним баллом по шкале MoCA 22,5 ± 1,15.

Среди сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия наблюдалась у 107 (97,3%) пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 65 (59,0%), стенокардия напряжения – у 57 (51,8%), мерцательная аритмия – у 36 (32,7%) пациентов; хроническая сердечная недостаточность (по классификации NYHA, 1995) I и II стадии установлена у 37 (33,6%) и 22 (20,0%) пациентов соответственно; сахарным диабетом II типа страдали 23 (20,9%) пациента. К началу исследования сопутствующие заболевания у всех участников исследования были в стадии ремиссии или компенсации.

Пациенты, включенные в исследование, составили две группы: 60 больных (1-я группа) в ПВП и 50 – в РП

● **Таблица 1.** Демографическая и клинико-неврологическая характеристика пациентов, включенных в исследование
● **Table 1.** Demographic and clinical neurological characteristics of patients enrolled in the study

Характеристики	Группы пациентов		p
	Поздний восстановительный период	Резидуальный период	
Всего больных (n)	60	50	
Возраст (M ± m; лет)	54,6 ± 5,8	61,3 ± 2,47	p>0,05
Пол (n/%)			
• мужчины	22 (36,7%)	21 (42%)	p>0,05
• женщины	38 (63,3%)	29 (58%)	p>0,05
Локализация инсульта (n/%)			
• Правополушарный	24 (40%)	21 (42%)	p>0,05
• Левополушарный	28 (46,7%)	25 (50%)	p>0,05
• ВББ	8 (13,3%)	4 (8%)	p>0,05
Давность инсульта (M ± m; дней)	214 ± 28	428 ± 47	-
Гемипарез (n/%)			
• Правосторонний	24 (40,0%)	21 (42,0%)	p>0,05
• Левосторонний	23 (38,3%)	21 (42,0%)	p>0,05
• Нет	13 (21,7%)	8 (16,0%)	p>0,05
Расстройства чувствительности (n/%)			
• Правосторонняя гемигипестезия	27 (45,0%)	23 (46,0%)	p>0,05
• Левосторонняя гемигипестезия	23 (38,3%)	21 (42,0%)	p>0,05
• Нет	10 (16,6%)	6 (12,0%)	p>0,05
Нарушения координации (n/%)			
• Есть	29 (48,3%)	23 (46,0%)	p>0,05
• Нет	31 (51,6%)	27 (54,0%)	p>0,05
Расстройства интеллекта (n/%)			
• Есть	33 (55,0%)	30 (60,0%)	p>0,05
• Нет	27 (45,0%)	20 (30,0%)	p>0,05
Афазия (n/%)			
• Сенсорная	5 (8,3%)	4 (8%)	p>0,05
• Моторная	10 (16,6%)	11 (22%)	p>0,05
• Сенсомоторная	1 (1,7%)	1 (2%)	p>0,05
MoCA (M ± m; баллы)	22,9 ± 1,15	22,4 ± 1,17	p>0,05
Шкала Бека (M ± m; баллы)	13,5 ± 7,27	13,28 ± 5,96	p>0,05
Шкала Бартел (M ± m; баллы)	68,2 ± 1,9	66,7 ± 1,5	p>0,05

Примечание: отличия между группами достоверны при p < 0,05.

(2-я группа) ИИ. Пациенты обеих групп исследования были сопоставимы по клиническим характеристикам. Клиническая характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

В исследование не включались пациенты с глубокой степенью двигательного дефицита; с тотальной афазией; с выраженными когнитивными нарушениями; с эпилепсией; с тяжелыми, декомпенсированными или нестабильными соматическими заболеваниями; беременные и лактирующие женщины.

Всем пациентам, помимо общеклинического обследования, проводилась оценка неврологического статуса и нейропсихологического профиля с использованием следующих шкал и тестов:

- Исследование двигательных функций** по шкале оценки мышечной силы Британского комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale, MRC)¹.
- Исследование когнитивных функций** по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [33].
- Оценка базовой функциональной независимости пациента** проводилась с помощью индекса Бартел [34].
- Исследование аффективных функций:**

■ Тяжесть депрессии исследовалась по шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [35]. Степень тяжести депрессивных расстройств определялась следующим образом: количество баллов до 9 – отсутствие депрессивных симптомов, 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия), 16–19 – умеренная депрессия, 20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести), 30–63 – тяжелая депрессия.

■ Методика оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (САН) в модифицированном варианте В.А. Доскина [36].

Для оценки эффективности лечения также использовали:

■ Глобальную оценку исследователем эффективности и переносимости терапии по 5-балльной шкале от 1 до 5 баллов, где 5 баллов – очень хорошая эффективность/переносимость, 4 балла – хорошая эффективность/переносимость, 3 балла – удовлетворительная эффективность/переносимость, 2 балла – плохая эффективность/переносимость, 1 балл – очень плохая эффективность/переносимость.

Для оценки стратегий совладающего поведения пациентов в когнитивной, эмоциональной и поведенческой сферах использовали тест на копинг-стратегии Лазаруса [37].

Методом таблицы случайных чисел пациенты групп исследования были рандомизированы на 2 подгруппы, сопоставимые по полу, возрасту, клиническим проявлениям. Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную программу МР (лечебная гимнастика, магнитотерапия, массаж), а также базовую терапию основного и сопутствующих заболеваний, согласно действующим стандартам и клиническим рекомендациям, которая включала гипотензивную терапию, антиагреганты, пероральные сахароснижающие препараты).

1-я группа пациентов в ПВП ИИ:

■ в подгруппу контроля (КГ1) включили 30 пациентов с ИИ, получающих только стандартную программу МР в течение 30 дней.

■ основную подгруппу (ОГ1) составили 30 пациентов с ИИ, которые, наряду со стандартной программой МР, получали никотиноил гамма-аминомасляную кислоту (Пикамилон) в дозе 200 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, затем внутримышечно по 200 мг/сут в течение 20 дней.

2-я группа пациентов в резидуальный период ИИ:

■ подгруппу контроля (КГ2) составили 20 пациентов с ИИ, получающих только стандартную программу МР в течение 30 дней.

■ основную подгруппу (ОГ2) составили 30 пациентов с ИИ, которые, наряду со стандартной программой МР, получали

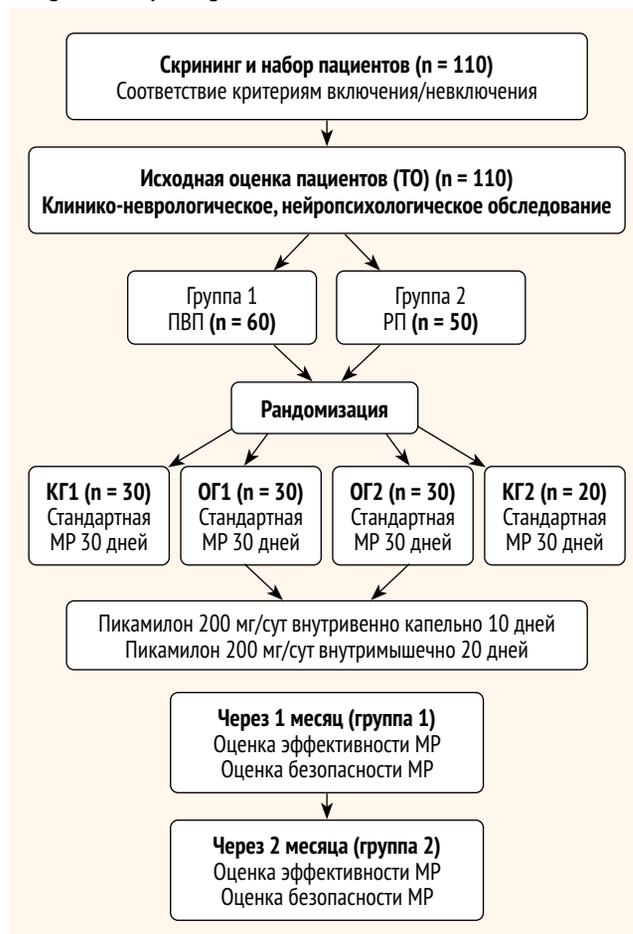
никотиноил гамма-аминомасляную кислоту (Пикамилон) в дозе 200 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, затем внутримышечно по 200 мг/сут в течение 20 дней.

Неврологический статус, состояние психических функций, функциональную независимость оценивали исходно, до начала терапии (Т0), через 1 мес. терапии (Т1) и через 2 мес. (Т2) от начала лечебного курса. Переносимость и эффективность терапии оценивалась в основных подгруппах на визитах Т1 и Т2. Программа исследования представлена на рисунке.

Результаты исследований заносились в индивидуальную регистрационную карту пациента и в дальнейшем статистически обрабатывались на персональном компьютере с использованием стандартизованных функций программы Excel, Epi и Statistica 6.0. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью параметрических и непараметрических методов, проводился расчет средних арифметических величин (М) и их ошибок (m). Достоверность различий определяли с помощью t-теста Стьюдента и методов непараметрической статистики (критерий χ^2). Для выявления взаимосвязи двух признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

● **Рисунок.** Программа исследования

● **Figure.** Study design



Примечание: МР – медицинская реабилитация; Т – точки оценки эффективности; РВП – ранний восстановительный период ишемического инсульта; РП – резидуальный период ишемического инсульта; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно у 47 больных 1-й группы и 42 пациентов 2-й группы выявлялся центральный парез средней степени тяжести по шкале MRC. Под влиянием МР отмечалось уменьшение степени парезов в конечностях, о чем свидетельствовало увеличение мышечной силы уже через 1 мес. (Т1) комплексной терапии у пациентов 1-й группы (ПВП) как в основной, так и контрольной подгруппе, статистически значимое ($p < 0,05$) для верхней конечности (прирост значений по шкале MRC составил 1,1 и 0,8 баллов соответственно). У пациентов в РП ИИ в обеих подгруппах наблюдалось нарастание мышечной силы как в верхних, так и в нижних конечностях, не достигавшее достоверных различий с исходными значениями, прирост значений по шкале MRC составил для верхней конечности 0,4 и 0,27 баллов соответственно, $p > 0,05$ (табл. 2).

При обследовании через 2 мес. (Т2) после начала МР пациенты 1-й группы (ПВП) продемонстрировали дальнейший прирост мышечной силы верхней конечности как в основной подгруппе (1,25 баллов), так и в контрольной (0,9 баллов), для нижней конечности – 1,5 и 1,2 балла соответственно. У пациентов в РП ИИ прирост мышечной силы достигал статистической значимости ($p < 0,05$) только через 2 мес. наблюдения и у пациентов ОГ составил 1,1 и 1,2 балла. Следует отметить, что у пациентов контрольных подгрупп (1 и 2) отмечен более медленный темп увеличения показателей мышечной силы, не достигавший статистической значимости у пациентов в РП ИИ по сравнению с исходными значениями (табл. 2).

Исследование когнитивных функций

При исходной оценке когнитивных функций средний балл по шкале MoCA составил $22,9 \pm 1,15$ для пациентов 1-й группы (ПВП) и $22,4 \pm 1,17$ – для пациентов 2-й группы (РП). При проведении нейропсихологического исследования пациентам трудно было сосредоточиться на выполнении тестов, они быстро истощались при выполнении более сложного задания. Нарушения затрагивали регуляторное звено, что проявлялось импульсивностью в принятии решения, ухудшением произвольного внимания, инертностью восприятия, безынициативностью, снижением речевой активности, замедленностью выполнения нейродинамических тестов. Память страдала умеренно, ее нарушения носили модально-неспецифический характер по данным MoCA.

Под влиянием МР отмечалась достоверная положительная динамика показателей нейродинамических ($p < 0,05$) и регуляторных функций ($p < 0,05$) в *основных подгруппах* пациентов, получавших Пикамилон. Позитивная динамика улучшения когнитивных функций у данных больных сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, оставаясь статистически значимой к концу периода наблюдения в основных подгруппах по сравнению с исходными значениями, в контрольных подгруппах пациентов обеих групп динамика суммарного числа баллов по MoCA не достигала значимых отличий с исходными данными. Межгрупповых различий в приросте суммарного балла MoCA в группе ОГ1 и ОГ2 на протяжении всего исследования не определялось ($p > 0,05$). Отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) межгрупповые различия между ОГ2 и КГ2 у пациентов в РП ИИ.

На фоне стандартной МР в КГ1 наблюдалась положительная динамика ($p > 0,05$) через 1 мес. терапии (Т1) с последующей стабилизацией показателей (табл. 3).

Оценка аффективного статуса

При обследовании по шкале Бека выявлено, что у 88 (80%) больных имелись депрессивные расстройства в виде симптомов тоски, тревоги, апатии и психической утомляемости. По уровню депрессии пациенты распределялись следующим образом: отсутствие клинически значимой депрессии – 20% (меньше 9 баллов по шкале Бека), легкая депрессия – 50% (от 10 до 15 баллов по шкале Бека), умеренная депрессия – 30% (16–19 баллов по шкале Бека). Средний балл по шкале Бека составил $13,5 \pm 7,27$ (1-я группа) и $13,28 \pm 5,96$ (2-я группа) баллов, что соответствует депрессии легкой степени выраженности.

Под влиянием проводимой МР отмечалось уменьшение проявлений депрессии по данным шкалы Бека во всех подгруппах. Позитивная динамика прослеживалась как в отношении когнитивной (аутопсихический уровень нарушений), так и соматической (соматопсихический уровень нарушений) составляющих депрессии вне зависимости от степени тяжести симптоматики. Объем нарушений внимательности и инициативности уменьшался по всем оцениваемым пунктам опросника: пространственное восприятие, бодрость, внимательность, ориентация, память, речь, общительность, настроение, инициативность, адекватное поведение, аффективный резонанс, готовность к сотрудничеству. В *основных подгруппах*

- **Таблица 2.** Динамика показателей мышечной силы по шкале оценки мышечной силы ($M \pm m$; баллы)
- **Table 2.** Changes in muscle strength scores according to the muscle strength grading scale ($M \pm m$; scores)

Подгруппы пациентов	Верхняя конечность, общий балл MRC			Нижняя конечность, общий балл MRC		
	Точки оценки эффективности			Точки оценки эффективности		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
КГ1 (n = 30)	$3,2 \pm 0,19$	$4,0 \pm 0,2^*$	$4,11 \pm 0,24^*$	$2,9 \pm 0,16$	$3,51 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,23^*$
ОГ1 (n = 30)	$3,1 \pm 0,18$	$4,2 \pm 0,24^*$	$4,35 \pm 0,23^*$	$3,0 \pm 0,15$	$3,46 \pm 0,21$	$4,5 \pm 0,25^*$
КГ2 (n = 20)	$3,13 \pm 0,21$	$3,4 \pm 0,17$	$3,7 \pm 0,18$	$2,95 \pm 0,16$	$3,51 \pm 0,2$	$3,52 \pm 0,23$
ОГ2 (n = 30)	$3,1 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$	$4,21 \pm 0,2^*$	$3,3 \pm 0,11$	$3,66 \pm 0,2$	$4,35 \pm 0,26^*$

Примечание: достоверность различий p – исходно и после лечения; * $p < 0,05$; Т – точки оценки эффективности; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

● **Таблица 3.** Динамика когнитивных функций по данным шкалы MoCA ($M \pm m$; баллы)

● **Table 3.** Changes in cognitive functions according to the MoCA scale ($M \pm m$; scores)

Подгруппы пациентов	Точки оценки эффективности				
	T0	T1	p (T0-T1)	T2	p (T1-T2)
КГ1 (n = 30)	22,9 ± 1,13	26,4 ± 1,31	t = 2,02 p < 0,05	26,2 ± 1,37	t = 1,97 p > 0,05
ОГ1 (n = 30)	22,8 ± 1,17	26,7 ± 1,32*	t = 2,21 p < 0,05	26,98 ± 1,3*	t = 2,39 p < 0,05
КГ2 (n = 20)	22,4 ± 1,17	22,0 ± 1,1	t = 0,25 p > 0,05	21,6 ± 1,07	t = 0,5 p > 0,05
ОГ2 (n = 30)	21,9 ± 1,15	25,6 ± 1,36*	t = 2,08 p < 0,05	25,8 ± 1,34*	t = 2,21 p < 0,05

Примечание: достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05; T – точки оценки эффективности; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

● **Таблица 4.** Динамика общего балла шкалы депрессии Бека ($M \pm m$; баллы)

● **Table 4.** Changes in the total score according to the Beck's Depression Inventory ($M \pm m$; scores)

Подгруппы пациентов	Точки оценки эффективности				
	T0	T1	p (T0-T1)	T2	p (T1-T2)
КГ1 (n = 30)	13,7 ± 6,9	10,35 ± 6,1	t = 0,65 p > 0,05	11,3 ± 6,1	t = 0,25 p > 0,05
ОГ1 (n = 30)	12,8 ± 5,74	10,71 ± 7,55	t = 0,22 p > 0,05	10,9 ± 6,8	t = 0,21 p > 0,05
КГ2 (n = 20)	13,6 ± 5,9	11,0 ± 5,1	t = 0,33 p > 0,05	11,4 ± 5,8	t = 0,28 p > 0,05
ОГ2 (n = 30)	13,1 ± 6,1	10,6 ± 5,6	t = 0,30 p > 0,05	10,8 ± 6,4	t = 0,28 p > 0,05

Примечание: достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05; T – точки оценки эффективности; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

симптомы тоски, тревоги и «соматизации» уменьшились в среднем на 29,1% ($p > 0,05$); в группах контроля 1 и 2 – на 24,4% и на 17,5% соответственно ($p > 0,05$), межгрупповые различия основных и контрольных подгрупп были статистически значимы у пациентов обеих групп исследования ($p < 0,05$).

К моменту окончания терапии у пациентов отмечалось улучшение общего самочувствия, что сопровождалось уменьшением лабильности настроения, внутреннего напряжения, тревожности, проявлений психомоторного беспокойства, а также частичной редукцией соматовегетативной симптоматики (улучшался процесс засыпания, уменьшилась выраженность головной боли, головокружения, астении). Пациенты становились активнее, реже высказывали идеи малоценности, что проявлялось в улучшении контакта не только с врачом, но и с другими лицами из их семейного или профессионального окружения.

При проведении корреляционного анализа установлено, что симптомы депрессии по шкале Бека были выражены в большей степени у пациентов пожилого возраста ($r = -0,45$, $p < 0,05$) и находились в обратной корреляционной зависимости с повседневной активностью больных по индексу Бартел ($r = -0,44$, $p < 0,05$).

Использование методики САН позволило констатировать уменьшение выраженности эмоциональных расстройств у пациентов всех подгрупп (табл. 5). Исходно большинство пациентов отмечали снижение настроения, а также астенические проявления: общую слабость, быструю утомляемость, нарушение концентрации внимания. Количество пациентов до начала лечения с астеническим

симптомокомплексом было сопоставимо в подгруппах исследования и составило 74,7% пациентов в ОГ1 и 75,8% пациентов в ОГ2, в КГ1 и КГ2 число таковых было 75,2% и 74,9% соответственно. Через 1 мес. МР число пациентов с симптомами астении в ОГ1 уменьшилось до 40,1% и в ОГ2 – до 39,4%, тогда как в КГ1 и КГ2 – до 62,3% и 65,6% соответственно, различия между основной и контрольной подгруппами обеих групп были достоверны ($p < 0,05$). Таким образом, показатели шкалы САН были статистически значимы только в основных подгруппах пациентов (ОГ1 и ОГ2, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о психостимулирующем действии препарата Пикамилон. Также пациенты отметили уменьшение выраженности соматовегетативных проявлений – головной боли, головокружения, улучшение процесса засыпания (табл. 5).

На фоне комплексной МР во всех подгруппах достоверно повысилась повседневная активность больных, оцененная по индексу Бартел ($p < 0,05$). Уже через 1 мес. терапии эти показатели достигли степени статистической значимости у пациентов в ПВП и у больных основной подгруппы в РП. Средний балл к моменту окончания исследования составил $82,6 \pm 3,5$. Межгрупповые различия ($p < 0,05$) через месяц терапии продемонстрировали пациенты обеих групп исследования между ОГ и КГ подгруппами в отношении улучшения повседневного функционирования. Увеличение среднего суммарного балла индекса Бартел в ОГ1 составило 22,2 балла, в КГ1 – 11,4 балла ($p < 0,05$), в ОГ2 – 15,0 балла и в КГ2 – 3,8 балла ($p < 0,05$) (табл. 6).

В результате корреляционного анализа выявлена отрицательная корреляционная связь с индексом

● **Таблица 5.** Динамика нарушений по шкале САН (M ± m; баллы)

● **Table 5.** Changes in mental deteriorations according to the WAM (wellbeing, activity, mood) scale (M ± m; scores)

Подгруппы пациентов	Точки оценки эффективности				
	T0	T1	p (T0-T1)	T2	p (T1-T2)
КГ1 (n = 30)					
Самочувствие (баллы)	1,15 ± 0,54	2,66 ± 0,66*	0,039	1,8 ± 0,5	0,076
Активность (баллы)	1,2 ± 0,25	1,92 ± 0,58	0,07	1,75 ± 0,36	0,08
Настроение (баллы)	1,12 ± 0,36	2,4 ± 0,54	0,054	1,82 ± 0,28	0,066
ОГ1 (n = 30)					
Самочувствие (баллы)	1,1 ± 0,50	2,86 ± 0,58*	0,027	2,84 ± 0,45	0,019
Активность (баллы)	1,18 ± 0,34	2,78 ± 0,62*	0,029	2,88 ± 0,45	0,008
Настроение (баллы)	1,1 ± 0,36	2,62 ± 0,60*	0,036	2,84 ± 0,43	0,005
КГ2 (n = 20)					
Самочувствие (баллы)	1,18 ± 0,26	2,0 ± 0,58	0,08	1,81 ± 0,5	0,075
Активность (баллы)	1,12 ± 0,33	1,9 ± 0,62	0,07	1,7 ± 0,4	0,07
Настроение (баллы)	1,06 ± 0,34	1,7 ± 0,51	0,082	1,68 ± 0,45	0,09
ОГ2 (n = 30)					
Самочувствие (баллы)	1,26 ± 0,28	2,6 ± 0,66*	0,029	2,89 ± 0,54	0,006
Активность (баллы)	1,2 ± 0,38	2,62 ± 0,54*	0,014	2,7 ± 0,5	0,008
Настроение (баллы)	1,06 ± 0,36	2,84 ± 0,6*	0,016	2,82 ± 0,56	0,017

Примечание: достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05; Т – точки оценки эффективности; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

● **Таблица 6.** Динамика показателей повседневной активности по индексу Бартел (M ± m; баллы)

● **Table 6.** Changes in activities of daily living scores according to Barthel Index (M ± m; scores)

Подгруппы	T0	T1	p (T0-T1)	T2	p (T1-T2)
КГ1 (n = 30)	58,8 ± 2,9	70,2 ± 3,5*	t = 2,5 p < 0,05	84,1 ± 4,1*	t = 5,04 p < 0,05
ОГ1 (n = 30)	58,2 ± 2,8	80,4 ± 4,0*	t = 4,55 p < 0,05	85,9 ± 4,8*	t = 5,58 p < 0,05
КГ2 (n = 20)	58,9 ± 2,9	62,7 ± 3,1	t = 0,9 p > 0,05	79,5 ± 4,2*	t = 4,04 p < 0,05
ОГ2 (n = 30)	60,5 ± 3,3	75,5 ± 3,2*	t = 3,26 p < 0,05	84,3 ± 5,5*	t = 3,71 p < 0,05

Примечание: достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05; Т – точки оценки эффективности; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

Бартел ($r = -0,25$; $p < 0,05$), степенью депрессии по шкале Бека ($r = -0,28$; $p < 0,05$), а также уровнем астенизации пациента по шкале САН ($r = -0,21$; $p < 0,05$).

Таким образом, показано достоверное влияние включения никотиноил гамма-аминомасляной кислоты в комплексную программу МР на КН, показатели vigильности, астенический синдром, депрессию и в меньшей степени – на регресс очаговой неврологической симптоматики у пациентов с ЦВБ, перенесших ИИ.

Оценка эффективности терапии

К моменту завершения исследования терапевтический эффект разной степени выраженности при 5-балльной оценке наблюдали у 100% пациентов, включенных в исследование, в т.ч. очень хороший – у 12 (10,9%) пациентов, хороший – у 51 (46,3%) больного и удовлетворительный – у 47 (42,8%).

При анализе по группам клиническая эффективность статистически значимо была выше у пациентов ОГ1 и ОГ2 подгрупп, в комплексную реабилитацию которых была включена никотиноил гамма-аминомасляная кислота ($p < 0,05$). Сравнительная характеристика эффективности комплексной МР пациентов в подгруппах представлена в *табл. 7*.

Анализ копинг-теста Лазаруса выявил, что совладающее поведение исследуемых пациентов имело следующие особенности: в эмоциональной сфере – наличие чувства безнадежности, подавление переживаний, обвинение себя и окружающих; в когнитивной сфере – появление неадаптивных вариантов поведения, предполагающих отказ от преодоления трудностей, связанных с заболеванием, из-за неверия в свои силы, растерянности перед жизнью и катастрофического восприятия болезни; в поведенческой сфере – наличие неадаптивных форм копинга, связанных с отказом от решения проблем, избеганием

● **Таблица 7.** Сравнительная характеристика эффективности комплексной медицинской реабилитации с применением никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (в %)

● **Table 7.** Comparative analysis of the effectiveness of complex medical rehabilitation when using nicotinoyl gamma-aminobutyric acid (in%)

Подгруппы	Эффективность, %					p
	Очень плохая	Плохая	Удовлетворительная	Хорошая	Очень хорошая	
КГ1 (n = 30)	0	0	56,6%	36,7%	6,7%	$\chi^2 = 12,353$ $p < 0,01$
ОГ1 (n = 30)	0	0	33,3%	50%	16,7%	
КГ2 (n = 20)	0	0	50%	45%	5%	$\chi^2 = 7,769$ $p < 0,05$
ОГ2 (n = 30)	0	0	33,4%	53,3%	13,3%	

Примечание: Достоверность различия – $p < 0,05$; КГ – контрольная подгруппа; ОГ – основная подгруппа.

мыслей о неприятностях и самоизоляции от контактов с окружением. Больные обеих групп склонны прилагать все усилия для поиска информационной, действенной, эмоциональной поддержки у социального окружения, что свидетельствует о меньшем использовании ими личностных ресурсов. Выявлено снижение конфронтативного копинга, дистанцирования, самоконтроля, планирования решения проблем и принятия ответственности.

Установлен ряд статистически значимых корреляций копинг-стратегий, применяемых пациентами с ЦВБ, перенесшими ИИ, с клиническими и психологическими переменными, а также с возрастом больных.

Так, частота использования «конфронтативного копинга» отрицательно коррелировала с показателем шкалы МоСА ($r = -0,25$; $p < 0,05$) и индексом Бартел ($r = -0,21$; $p < 0,05$). Аналогичные корреляции отмечены в отношении копинга «принятие ответственности на себя»: отрицательная связь с показателем шкалы МоСА ($r = -0,25$; $p < 0,05$) и индексом Бартел ($r = -0,25$; $p < 0,05$). «Положительная переоценка» коррелировала с длительностью заболевания ($r = 0,31$; $p < 0,05$), т. е. чаще встречалась у пациентов в ПВП (2-я группа). Копинг-стратегия «бегство – избегание» характерна для более молодых пациентов ($r = -0,27$; $p < 0,05$), с меньшей длительностью заболевания ($r = -0,25$; $p < 0,05$). Установлена положительная корреляция с личностной тревожностью ($r = 0,28$; $p < 0,05$). Степень выраженности копинг-стиля «дистанцирование» отрицательно коррелирует с индексом Бартел ($r = -0,24$; $p < 0,05$).

Результаты корреляционного анализа подтверждают факт, что «планирование решения проблемы» является одним из наиболее эффективных способов преодоления трудностей. Установлены отрицательные связи с уровнем депрессии по шкале Бека ($r = -0,26$; $p < 0,05$), астенией по шкале САН ($r = -0,28$; $p < 0,05$).

Копинг-стратегия «поиск социальной поддержки» сочетается с низким показателем физической составляющей качества жизни. По мере увеличения балла по этому копинг-стилю растут степень выраженности пареза ($r = -0,27$; $p < 0,05$), ограничение повседневной деятельности – индекс Бартел ($r = -0,24$; $p < 0,05$). Кроме того, имеется положительная связь с длительностью заболевания ($r = 0,25$; $p < 0,05$) и отрицательная – с возрастом ($r = -0,25$; $p < 0,05$).

По завершении исследования во всех подгруппах прослеживалось повышение показателей стратегий

«самоконтроль», «бегство – избегание», «положительная переоценка», которые достигали степени статистической значимости у пациентов ОГ1- и ОГ2-подгрупп ($p < 0,05$). Это говорит об изменении отношения пациентов к болезни и восстановительному лечению, повышении самооценки, формировании мотиваций к реабилитационной и жизненной перспективе.

Нежелательные явления и переносимость никотиноил гамма-аминомасляной кислоты

Серьезных нежелательных явлений и ухудшения общесоматического состояния, психического статуса в процессе исследования не зарегистрировано. У одного больного ОГ2 в начале курса терапии появились жалобы на усиление тревожности, беспокойство, которые самостоятельно купировались в течение первой недели. В целом переносимость препарата как очень хорошую и хорошую представили 95% пациентов (табл. 8).

Совокупная оценка регресса клинической симптоматики с учетом неврологического дефицита, выраженности пареза, а также динамики аффективных функций позволила с высокой степенью достоверности выявить преимущества применения реабилитационного комплекса, включающего никотиноил гамма-аминомасляную кислоту (Пикамилон) в основных подгруппах по сравнению с контрольными подгруппами как в ПВП, так и в резидуальный период ИИ. В настоящем исследовании применялся курс терапии в виде инъекционных лекарственных форм: пациенты получали Пикамилон в дозе 200 мг/сут внутривенно капельно в течение 10 дней, затем внутримышечно

● **Таблица 8.** Сравнительная характеристика переносимости никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (%)

● **Table 8.** Comparative analysis of the tolerability of nicotinoyl gamma-aminobutyric acid (%)

Переносимость	ОГ1 (n = 30)	ОГ2 (n = 30)	p
Очень плохая (1 балл)	0 (0%)	0 (0%)	$\chi^2 = 0,366$ $p > 0,05$
Плохая (2 балла)	0 (0%)	0 (0%)	
Удовлетворительная (3 балла)	2 (6,7%)	1 (17,5%)	
Хорошая (4 балла)	15 (50%)	16 (75%)	
Очень хорошая (5 баллов)	13 (43,3%)	13 (75%)	

по 200 мг/сут в течение 20 дней. Альтернативой данному курсу может быть следующая схема терапии: старт лечения с инъекционного введения (внутривенно или внутримышечно) 200 мг/сут, затем переход на пероральный прием в таблетках по 50 мг 3 р/сут или раствор для приема внутрь 12,5 мл 3 р/сут (например, при затруднении глотания) 1–2 мес. Следует отметить, что в постинсультном периоде целесообразно назначение ступенчатой терапии и старт с инъекционных форм для более быстрого достижения клинического эффекта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Более чем тридцатилетний опыт исследования никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (Пикамилон) показал у него наличие важных для практической неврологии нейропротективного, нейрометаболического, сосудорасширяющего и нейротрофического свойств. Препарат стимулирует функции переднего мозга: усиливает избирательное внимание в момент восприятия информации, улучшает консолидацию памяти, повышает способность к обучению. Препарат увеличивает адаптационные возможности мозга, повышая его устойчивость к стрессорным повреждениям, гипобарической и сосудистой гипоксии, способствует уменьшению тяжести последствий экспериментального ИИ у животных. Клинические испытания показали высокую эффективность препарата при лечении интеллектуально-мнестических расстройств и астенических состояний различного генеза [28].

Рядом исследований отмечено выраженное положительное влияние никотиноил гамма-аминомасляной кислоты на комплекс клинических проявлений (когнитивных, эмоционально-аффективных, вегильность, улучшение памяти, концентрации внимания, гибкости мышления и умственной работоспособности, общего самочувствия) у больных с различными формами энцефалопатий. При этом показан хороший профиль переносимости препарата [29, 30].

На фоне большого количества публикаций, посвященных острому периоду ИИ, проблема реабилитации больных в поздний восстановительный и резидуальный периоды ИИ до конца не решена, что и обусловило актуальность настоящего исследования.

В проведенном исследовании основной эффект никотиноил гамма-аминомасляной кислоты у больных как в ПВП, так и в период остаточных явлений прослеживается в отношении когнитивных функций и психоэмоционального состояния.

Так, у пациентов, в реабилитационную схему которых была включена никотиноил гамма-аминомасляная кислота, уже через 4 нед. терапии выявлено статистически значимое повышение суммарного балла по шкале MoCA. Статистически значимые изменения когнитивных функций сохранялись к концу периода наблюдения у данных больных в сравнении с пациентами, получавшими стандартную программу МР.

По окончании курса МР у пациентов обеих групп отмечалось общее улучшение самочувствия и настроения,

повышение повседневной активности, что подтверждается динамикой показателей шкал субъективной оценки неврологического статуса и данными опросника SAH. Зафиксировано достоверное уменьшение выраженности астенических проявлений, повышение аффективного тонуса, улучшение концентрации внимания, повышение самооценки и уверенности в себе, субъективное улучшение настроения.

Немаловажным является воздействие препарата на состояние эмоционального фона пациентов в виде редукции симптомов депрессивного расстройства, снижения суммарного балла по шкале депрессии Бека.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными предыдущих открытых испытаний никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (Пикамилон).

В настоящем исследовании подтверждено положительное терапевтическое действие никотиноил гамма-аминомасляной кислоты у пациентов в позднем восстановительном и резидуальном периодах ИИ, в т. ч. на нарушенные высшие психические и двигательные (уменьшение выраженности степени пареза) функции, астенические проявления, что сопровождалось улучшением функциональной активности (индекс Бартел).

В значительной степени положительные эффекты препарата в условиях ишемии и гипоксии могут быть обусловлены активацией нейротрофического синтеза регуляторов роста и дифференциации нервной ткани (нейротрофический эффект), непосредственным участием ГАМК-ергической системы в процессах репарации и нейропластичности [20], а также выраженным вазоактивным действием, которое обусловлено не только ГАМК-ергическим эффектом, но и включением никотиновой кислоты, что обеспечивает проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер [24, 25]. Принципиально важным представляется вопрос о динамике выявленных изменений. Максимальное улучшение когнитивных, аффективных и двигательных функций отмечено через 1 мес. Спустя 2 мес. после комплексной МР достигнутое улучшение в значительной степени сохранялось.

Результаты исследования подтверждают эффективность никотиноил гамма-аминомасляной кислоты в коррекции нарушений интегративных функций у пациентов с ЦВБ в позднем восстановительном и резидуальном периоде ИИ, что позволяет рекомендовать ее применение в комплексном восстановительном лечении этой категории больных.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование продемонстрировало хорошую эффективность применения никотиноил гамма-аминомасляной кислоты в комплексной МР пациентов в позднем восстановительном и резидуальном периодах ИИ в отношении улучшения когнитивных функций, эмоционального статуса, общего самочувствия, активности, настроения и базовой функциональной активности.

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота является эффективным ноотропным препаратом с выраженным

вазоактивным действием, применение которого позволяет скорректировать нейромедиаторный дисбаланс, возникающий вследствие ИИ, в т. ч. и в отдаленном периоде. Помимо этого, он модулирует церебральный кровоток и эндотелиальную дисфункцию, что особенно важно у пациентов с ЦВБ, перенесших ИИ. Таким образом, никотиноил

гамма-аминомасляная кислота может быть рассмотрена для включения в комплексные программы МР у пациентов с ЦВБ в ПВП и резидуальном периоде ИИ.



Поступила / Received 06.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 03.10.2023

Принята в печать / Accepted 10.10.2023

Список литературы / References

1. Костенко ЕВ, Энеева МА. Хронические цереброваскулярные болезни: патогенетическая гетерогенность и терапевтические стратегии. *Медицинский совет*. 2018;(18):50–55. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-50-55>.
2. Kostenko EV, Eneeva MA. Chronic cerebrovascular diseases: pathogenetic heterogeneity and therapeutic strategies. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(18):50–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-50-55>.
3. Громова ДО, Захаров ВВ. Вопросы ведения пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(4):8–16. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-4-8-16>.
4. Gromova DO, Zakharov VV. Issues of patient management in the recovery period of ischemic stroke. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(4):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-4-8-16>.
5. Кадыков АС, Черникова ЛА, Шахпаронова НВ. *Реабилитация неврологических больных*. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 560 с.
6. Скоромец АА (ред.). *Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных*. СПб.; 2003. 20 с.
7. Фаррахов АЗ, Хабиров ФА, Ибрагимов МФ, Хайбуллин ТИ, Гранатов ЕВ. Комплексная реабилитация больных, перенесших ишемический инсульт, на этапах стационар-реабилитационный центр – поликлиника. *Неврологический вестник*. 2012;44(4):3–8. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=273174&ysclid=lofms7yoqv679029804>.
8. Farrakhov AZ, Khabirov FA, Ibragimov MF, Khaybullin TI, Granatov EV. Complex rehabilitation of patients with ischemic stroke, at the stages hospital-rehabilitation center – polyclinic. *Neurology Bulletin*. 2012;44(4):3–8. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=273174&ysclid=lofms7yoqv679029804>.
9. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38(5):1655–1711. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.181486>.
10. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>.
11. Кулеш АА. Современная концепция нейропротективной терапии в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2020;(11):82–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-82-91>.
12. Kulesh AA. The modern concept of neuroprotective therapy in the acute period of ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(11):82–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-82-91>.
13. Стаховская ЛВ, Тютюмова ЕА, Федин АИ. Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(8-2):75–80. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178275-80>.
14. Stakhovskaya LV, Tyutyumova EA, Fedin AI. Modern approaches to neuroprotective treatment of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(8-2):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178275-80>.
15. Haupt M, Gerner ST, Bähr M, Doeppner TR. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke-Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4334. <https://doi.org/10.3390/ijms24054334>.
16. Buchan AM, Pelz DM. Neuroprotection in Acute Ischemic Stroke: A Brief Review. *Can J Neurol Sci*. 2022;49(6):741–745. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.223>.
17. Donnan GA. The 2007 Feinberg Lecture: a new road map for neuroprotection. *Stroke*. 2008;39(1):242. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.493296>.
18. Liu J, Gu Y, Guo M, Ji X. Neuroprotective effects and mechanisms of ischemic/hypoxic preconditioning on neurological diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2021;27(8):869–882. <https://doi.org/10.1111/cns.13642>.
19. Duan R, Sun K, Fang F, Wang N, He R, Gao Y et al. An ischemia-homing bioengineered nano-scavenger for specifically alleviating multiple pathogenesis in ischemic stroke. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):397. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01602-7>.
20. Yamashita T, Abe K. Recent Progress in Therapeutic Strategies for Ischemic Stroke. *Cell Transplant*. 2016;25(5):893–898. <https://doi.org/10.3727/096368916X690548>.
21. Иванова ГЕ, Мельникова ЕВ, Шмонин АА, Шамалов НА, Стаховская ЛВ. Медикаментозная поддержка реабилитационного процесса при острых нарушениях мозгового кровообращения. *Consilium Medicum*. 2016;18(2.1):20–24. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/medikamentoznaya-podderzhka-reabilitatsionnogo-protsessa-pri-ostryh-narusheniyah-mozgovogo-krovoobrascheniya?ysclid=loyha7jsef506832761>.
22. Ivanova GE, Melnikova EV, Shmonin AA, Shamalov NA, Stakhovskaya LV. Medication support of the rehabilitation process in acute cerebral circulatory disorders. *Consilium Medicum*. 2016;18(2.1):20–24. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/medikamentoznaya-podderzhka-reabilitatsionnogo-protsessa-pri-ostryh-narusheniyah-mozgovogo-krovoobrascheniya?ysclid=loyha7jsef506832761>.
23. Боголепова АН, Коваленко ЕА. Терапия астенических и когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга: возможности идебенона. *Доктор.Ру*. 2016;4(10):10–13. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/nevrologiya/terapiya-astenicheskikh-i-kognitivnykh-narusheniy-pri-khronicheskoy-ishemii-golovnogogo-mozga-vozmozhn/?ysclid=lowyy13xa275030216>.
24. Bogolepova AN, Kovalenko EA. Therapy of asthenic and cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia: idebenone's potential. *Doktor.Ru*. 2016;121(4):10–13. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/nevrologiya/terapiya-astenicheskikh-i-kognitivnykh-narusheniy-pri-khronicheskoy-ishemii-golovnogogo-mozga-vozmozhn/?ysclid=lowyy13xa275030216>.
25. Костенко ЕВ, Петрова ЛВ. Патфизиологические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний и возможности комплексной нейропротективной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(1):24–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-24-30>.
26. Kostenko EV, Petrova LV. Pathophysiological features of chronic cerebrovascular diseases and possibilities of complex neuroprotective therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(1):24–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-24-30>.
27. Al-Nasser MN, Mellor IR, Carter WG. Is L-Glutamate Toxic to Neurons and Thereby Contributes to Neuronal Loss and Neurodegeneration? A Systematic Review. *Brain Sci*. 2022;12(5):577. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050577>.
28. Sun L, Zhang Y, Liu E, Ma Q, Anatol M, Han H, Yan J. The roles of astrocyte in the brain pathologies following ischemic stroke. *Brain Inj*. 2019;33(6):712–716. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1531311>.
29. Wu C, Sun D. GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metab Brain Dis*. 2015;30(2):367–379. <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9560-1>.
30. Smart TG, Stephenson FA. A half century of γ -aminobutyric acid. *Brain Neurosci Adv*. 2019;3:239821281985824. <https://doi.org/10.1177/2398212819858249>.
31. Hepsomalı P, Groeger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: a Systematic Review. *Front Neurosci*. 2020;14:923. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00923>.
32. Padgett CL, Slesinger PA. GABAB receptor coupling to G-proteins and ion channels. *Adv Pharmacol*. 2010;58:123–147. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(10\)58006-2](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(10)58006-2).
33. Naffaa MM, Hung S, Chebib M, Johnston GAR, Hanrahan JR. GABA-p receptors: distinctive functions and molecular pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2017;174(13):1881–1894. <https://doi.org/10.1111/bph.13768>.
34. Шилов ГН, Бубель ОН, Шабанов ПД. Новый подход к пониманию структуры, функции и классификации ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, молекулярной мишени для разработки новых антиконвульсантов на базе тормозных аминокислот. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(3):34–45. <https://doi.org/10.17816/RCF14334-45>.
35. Shilov GN, Bubel ON, Shabanov PD. A new approach to understanding the structure, function and classification of GABA-benzodiazepine receptor complex, a molecular target for the development of new anticonvulsants based on inhibitory amino acids. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(3):34–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/RCF14334-45>.
36. Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brünig I, Benson JA, Fritschy JM et al. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. *Nature*. 1999;401(6755):796–800. <https://doi.org/10.1038/44579>.
37. Захаров ВВ, Бородулина ИВ, Вахнина НВ. Лечение больных с хронической ишемией головного мозга: опыт применения комбинированного нейропротективного препарата Пикамилон Гинкго. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):95–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195>.

- Zaharov VV, Borodulina IV, Vakhnina NV. Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: experience of using the combined neuroprotective drug Picamilon Ginkgo. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9):95–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209195>.
29. Перфилова ВН, Бородкина ЛЕ. Участие гамма-аминомасляно-кислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014;45(1):203–211. Режим доступа: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/203-211.pdf>.
Perfilova VN, Borodkina LE. Participation of the gamma-aminobutyric acid-ergic system in the regulation of cerebral circulation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;45(1):203–211. (In Russ.) Available at: <https://www.vmeda.org/wp-content/uploads/2016/pdf/203-211.pdf>.
30. Митрохин КВ, Баранишин АА. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов – аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(6):22–30. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806122>.
Mitrokhin KV, Baranishin AA. Classification and brief description of drug analogues, derivatives of gamma-aminobutyric acid and toxic substances influencing GABA-ergic connections. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;(6):22–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201806122>.
31. Downes MA, Berling IL, Mostafa A, Grice J, Roberts MS, Isbister GK. Acute behavioural disturbance associated with phenibut purchased via an internet supplier. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(7):636–638. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1059945>.
32. Samokhvalov AV, Paton-Gay CL, Balchand K, Rehm J. Phenibut dependence. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2012008381. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008381>.
33. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian Val. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
34. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61–65. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14258950>.
35. Beck AT. *Depression: Causes and Treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1972.
36. Доскин ВА, Лаврентьева НА, Мирошников МП, Шарай ВБ. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния. *Вопросы психологии*. 1973(6):141–145.
Doskin VA, Lavrentieva NA, Miroshnikov MP, Sharai VB. Test of differentiated self-assessment of functional state. *Voprosy Psikhologii*. 1973(6):141–145. (In Russ.)
37. Lazarus RS. Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosom Med*. 1993;55(3):234–247. <https://doi.org/10.1097/00006842-199305000-00002>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Костенко, А.Г. Кашежев**
 Написание текста – **Е.В. Костенко, А.Г. Кашежев, Л.В. Петрова**
 Обзор литературы – **Е.В. Костенко, А.Г. Кашежев, М.А. Энеева**
 Перевод на английский язык – **Е.В. Костенко**
 Анализ материала – **Е.В. Костенко, А.Г. Кашежев, Л.В. Петрова, М.А. Энеева**
 Редактирование – **Е.В. Костенко**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Костенко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Kostenko, Alim G. Kashezhev**
 Text development – **Elena V. Kostenko, Alim G. Kashezhev, Liudmila V. Petrova**
 Literature review – **Elena V. Kostenko, Alim G. Kashezhev, Liudmila V. Petrova, Malika A. Eneeva**
 Translation into English – **Elena V. Kostenko**
 Material analysis – **Elena V. Kostenko, Alim G. Kashezhev, Liudmila V. Petrova, Malika A. Eneeva**
 Editing – **Elena V. Kostenko**
 Approval of the final version of the article – **Elena V. Kostenko**

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Костенко Елена Владимировна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1; профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, врач-невролог, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ekostenko58@mail.ru

Кашежев Алим Гумарович, к.м.н., старший научный сотрудник, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1; kashezhevalim@gmail.com

Петрова Людмила Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая отделением медицинской реабилитации пациентов с демиелинизирующими и экстрапирамидными заболеваниями нервной системы, врач-невролог, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Энеева Малика Ахматовна, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая отделением медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной и периферической нервной системы, врач-невролог, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины; 105005, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, стр. 1; eneeva.m@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Kostenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Scientific Officer, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Bldg. 1, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105005, Russia; Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Neurologist, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ekostenko58@mail.ru

Alim G. Kashezhev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Bldg. 1, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105005, Russia; kashezhevalim@gmail.com

Liudmila V. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Patients with Demyelinating and Extrapyramidal Diseases of the Nervous System, Neurologist, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Bldg. 1, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105005, Russia; ludmila.v.petrova@yandex.ru

Malika A. Eneeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Patients with Impaired Functions of the Central and Peripheral Nervous System, Neurologist, Moscow Research and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 53, Bldg. 1, Zemlyanoy Val St., Moscow, 105005, Russia; eneeva.m@yandex.ru