

## Двуединство астении и когнитивных расстройств при церебральных заболеваниях

**А.Б. Локшина** , <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>, [aloksh@mail.ru](mailto:aloksh@mail.ru)

**В.В. Захаров**, <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>, [zakharovenator@gmail.com](mailto:zakharovenator@gmail.com)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

Астения – патологическое состояние, характеризующееся аномальной, спонтанной слабостью (вялостью), возникающей без нагрузки, длительно продолжающейся и не проходящей после отдыха. При астении снижается работоспособность, возникают трудности поддержания длительного умственного и физического напряжения. Наличие этих расстройств, несомненно, ассоциировано со снижением качества жизни, ростом заболеваемости и смертности в целом. Можно сказать, что жалобы на слабость, усталость и утомляемость являются наиболее частыми на приеме у врача первичного звена. В статье приведены разнообразные клинические проявления астении, классификация и особенности данных расстройств. В клинической практике важно различать идиопатическую хроническую утомляемость (первичная, или функциональная, астения) и синдром хронической усталости (СХУ). В публикации представлены современные диагностические критерии данного синдрома. Показано, что следует отличать СХУ от неспецифической хронической утомляемости, которая может наблюдаться при различных патологических состояниях. В статье рассматривается классификация, а также особенности и критерии диагностики астенических расстройств (АР). Отражена тесная взаимосвязь и общие патогенетические механизмы развития астении и когнитивных расстройств (КР) при церебральных заболеваниях. Обсуждаются вопросы ведения пациентов с астенией и сопутствующими КР, которое должно быть комплексным и включать в себя немедикаментозные и медикаментозные методы лечения. На первый план в терапии различных проявлений АР выходят нелекарственные методы, в т. ч. методики когнитивной стимуляции и когнитивного тренинга. Показаны возможности терапии фонтурацетамом при астеническом синдроме различного генеза, в т. ч. с сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами и КР.

**Ключевые слова:** когнитивные расстройства, некогнитивные нервно-психические расстройства, астения, астенические расстройства, утомляемость, синдром хронической усталости, фонтурацетам

**Для цитирования:** Локшина АБ, Захаров ВВ. Двуединство астении и когнитивных расстройств при церебральных заболеваниях. *Медицинский совет.* 2023;17(21):20–27. <https://doi.org/10.21518/ms2023-401>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The duality of asthenia and cognitive impairments in cerebral diseases

**Anastasia B. Lokshina** , <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>, [aloksh@mail.ru](mailto:aloksh@mail.ru)

**Vladimir V. Zakharov**, <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>, [zakharovenator@gmail.com](mailto:zakharovenator@gmail.com)

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

Asthenia is a pathological condition characterized by abnormal, spontaneous fatigue that occurs without exercise, continues for a long time and does not go away after rest. With asthenia, performance decreases, and difficulties arise in maintaining prolonged mental and physical stress. The presence of these disorders is associated with a decrease in quality of life, an increase in morbidity and mortality in general. In general, we can say that complaints of weakness, tiredness and fatigue are the most common when visiting a primary care doctor. The article presents various clinical manifestations of asthenia, classification and features of these disorders. In clinical practice, it is important to distinguish between idiopathic chronic fatigue (primary or functional asthenia) and chronic fatigue syndrome (CFS). The publication presents modern diagnostic criteria for this syndrome. It has been shown that CFS should be distinguished from nonspecific chronic fatigue, which can be observed in various pathological conditions. The article discusses the classification, as well as the features and criteria for diagnosing of asthenic disorders (AD). The close relationship and common pathogenetic mechanisms of the development of asthenia and cognitive impairments (CI) in cerebral diseases are reflected. Issues of management of patients with asthenia and concomitant CI are discussed, which should be comprehensive and include non-drug and drug treatment methods. Non-drug methods, including methods of cognitive stimulation and cognitive training, are coming to the fore in the treatment of various manifestations of AD. The possibilities of therapy with phenylpiracetam for asthenic syndrome of various origins, including those with concomitant anxiety-depressive disorders and CI, have been shown.

**Keywords:** cognitive impairments, non-cognitive neuropsychiatric disorders, asthenia, asthenic disorders, fatigue, chronic fatigue syndrome, fonturacetam

**For citation:** Lokshina AB, Zakharov VV. The duality of asthenia and cognitive impairments in cerebral diseases. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(21):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-401>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Астения (*ἀσθένεια*, греч. – отсутствие силы, бессилие) – патологическое состояние, характеризующееся аномальной, спонтанной слабостью (вялостью), возникающей без нагрузки, длительно продолжающейся и не проходящей после отдыха. Его эквивалентом в зарубежной литературе является термин *fatigue* – «утомляемость». При астении снижается работоспособность, возникают трудности поддержания длительного умственного и физического напряжения. Наличие этих расстройств, несомненно, ассоциировано со снижением качества жизни, ростом заболеваемости и смертности в целом. Определяющими для астении являются постоянные жалобы на повышенную утомляемость, слабость, истощение после минимальных усилий в сочетании не менее чем с двумя из нижеперечисленных жалоб: мышечные боли, головокружение, головная боль напряжения, нарушения сна, неспособность расслабиться, раздражительность, диспепсия.

Клинические проявления астении очень разнообразны и включают в себя:

- физические расстройства (мышечная слабость, снижение выносливости);
- когнитивные расстройства (КР) (снижение памяти, внимания, замедленность мышления, утомляемость при умственной работе);
- психологические расстройства (отсутствие уверенности в себе, снижение мотивации);
- сексуальные расстройства (отсутствие либидо, эректильная дисфункция) [1–4].

Важно отметить, что астении почти всегда сопутствуют вегетативные нарушения вследствие дисбаланса активности симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Наиболее часто встречаются колебания уровня артериального давления, тахикардия и лабильность пульса, разнообразные болевые или просто неприятные ощущения в области сердца, покраснение или побледнение кожных покровов, ощущение жара при нормальной температуре тела или, напротив, повышенная зябкость, локальный (ладони, стопы, подмышечные впадины) или генерализованный гипергидроз [4, 5].

Пациенты с астенией могут обращаться к врачам различных специальностей: терапевтам, кардиологам, неврологам, психотерапевтам, геронтологам и др. В целом можно сказать, что жалобы на слабость, усталость и утомляемость являются наиболее частыми на приеме у врача первичного звена [1, 4, 5]. Согласно литературным данным, распространенность жалоб на утомляемость на первом амбулаторном приеме у разных специалистов колеблется от 4 до 50% (в среднем 30–45%). Такой широкий разброс объясняется различием методик оценки

утомляемости и применяемых диагностических критериев [1, 3, 6, 7]. Важно отметить, что у здоровых людей усталость или сонливость является естественным явлением после физических нагрузок или умственных усилий и облегчается отдыхом [1, 5]. Патологическая же утомляемость определяется как сильно выраженная и постоянная усталость, слабость или истощение, которые могут затрагивать как физическую сферу, так и/или умственную и не облегчаются отдыхом [1, 8].

По длительности течения астенические расстройства (АР) разделяются на острые (<1 мес.), длительные (>1 мес., <6 мес.) и хронические (≥6 мес.) [1]. Острые АР, как правило, проходят после отдыха или лечения заболеваний, являющихся причиной их развития. Длительные и хронические АР часто носят дезадаптирующий характер и ограничивают физическую и социальную активность [1, 9]. В клинической практике принято выделять идиопатическую (первичную, ядерную) астению, реактивную и вторичную (симптоматическую, органическую, соматогенную) астению [4]. Так, реактивная астения может возникать у исходно здоровых людей при воздействии различных факторов. Например, после перенесенных инфекционных или соматических заболеваний, тяжелых операций, родов. Кроме того, развитию астении подвержены люди, испытывающие значительные физические и психические (интеллектуальные) нагрузки, лица, у которых профессия требует повышенного внимания, связана с эмоциональным напряжением, работой по сменам, длительными поездками (со сменой часовых поясов). Причины вторичной астении многообразны. Это гематологические и соединительнотканые болезни (анемии, лейкозы, миеломная болезнь, коллагенозы), инфекционные заболевания (грипп, туберкулез, вирусный гепатит, СПИД, COVID-19 и др.), эндокринные и дисметаболические расстройства (сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз, гиперпаратиреоз, болезнь Аддиссона), сердечно-легочные заболевания (сердечная недостаточность, ХОБЛ), онкологические заболевания, неврологические заболевания (рассеянный склероз, начальные проявления сосудистой мозговой недостаточности, ОНМК, ЧМТ, нейроинфекции), ятрогенные факторы (прием ряда препаратов, в т. ч. снотворных и анксиолитиков), профессиональные вредности (вибрация, радиация, токсические вещества), психические заболевания. Очень высока коморбидность астении с тревогой и депрессией. Лечение органической астении, вызванной соматическими факторами, всегда вторично и напрямую зависит от регресса симптомов основного заболевания [4].

В 2015 г. Институт медицины США представил диагностические критерии синдрома хронической усталости (СХУ) [10]. Обязательные симптомы:

- утомляемость, сохраняющаяся более 6 мес. и существенно нарушающая повседневную активность;
- нарастание симптомов после физической нагрузки;
- не приносящий облегчение сон.

Также должен присутствовать один из следующих дополнительных симптомов: когнитивные расстройства или ортостатическая интолерантность [1, 10]. Кроме того, для пациентов с СХУ характерны болевые синдромы (скелетно-мышечная боль и/или головная боль напряжения). В настоящее время СХУ рассматривается как комплексное мультисистемное нейроиммунное заболевание. Другое его название – «миалгический энцефаломиелит», что подразумевает наличие нейровоспаления в ЦНС [1, 11–13]. Таким образом, СХУ представляет собой особое и достаточно редкое заболевание с нейроиммунными патогенетическими механизмами. Следует отличать СХУ от неспецифической хронической утомляемости, которая может наблюдаться при различных патологических состояниях. Поэтому Институт медицины США предложил альтернативное название для обозначения СХУ – «болезнь системной непереносимости физических нагрузок» (*англ.*: systemic exertion intolerance disease). Распространенность этого заболевания составляет примерно 1%, в то время как частота встречаемости неспецифической хронической утомляемости в 10 раз больше [1, 14].

Представляет особый интерес развитие АС после перенесенного COVID-19. По данным международных исследований, астения наблюдается у 60–70% переболевших пациентов, которые испытывают дезадаптирующую утомляемость [1, 15–18]. В ее основе лежат как неврологическая, так и иммунная и респираторная дисфункции. При постковидном синдроме утомляемость нередко сочетается с КР, частота их возникновения, по разным данным, составляет от 15 до 85% [19, 20]. Так, в крупнейшем международном исследовании, в котором участвовали 56 стран и было включено 3 762 пациента старше 18 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19, была проанализирована частота встречаемости более 200 различных симптомов. Было показано, что у 91% респондентов время восстановления составило более 35 нед., у 98% отмечалась повышенная утомляемость, у 89% – недомогание после физических нагрузок, а у 85% – когнитивная дисфункция. На основании полученных данных исследовательская группа призвала расширить клинические рекомендации по оценке «продолжительного» COVID-19 и не только уделять внимание сердечно-сосудистой и дыхательной функциям, но и анализировать нейропсихиатрические, неврологические симптомы и нарушения физической активности [20].

Для диагностики астении успешно применяется Субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) (*табл.*). Она содержит 20 вопросов и применяется для диагностики астенического состояния и определения степени выраженности отдельной симптоматики: общей астении, физической астении, пониженной активности, снижения мотивации и психической астении. В норме общее количество баллов не должно превышать 20–30. Кроме общего результата по шкале, состояние может оцениваться по следующим субшкалам:

общая астения (вопросы №1, 5, 12, 16), пониженная активность (вопросы №3, 6, 10, 17), снижение мотивации (вопросы №4, 9, 15, 18), физическая астения (вопросы №2, 8, 14, 20), психическая астения (вопросы №7, 11, 13, 19). Если суммарный балл по одной из субшкал выше 12, то это может быть предварительным основанием для постановки диагноза астении [21].

● **Таблица.** Субъективная шкала оценки астении (MFI-20) [21]

● **Table.** Subjective asthenia rating scale (MFI-20) [21]

Оцените ваше самочувствие. Для каждого утверждения оцените степень его применимости к своему состоянию по пятибалльной шкале.

1. Я чувствую себя здоровым Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
2. Физически я мало на что способен Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
3. Я чувствую себя активным Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
4. Все, что я делаю, доставляет мне удовольствие Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
5. Я чувствую себя усталым Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
6. Мне кажется, я многое успеваю за день Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
7. Когда я занимаюсь чем-либо, я могу сконцентрироваться на этом Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
8. Физически я способен на многое Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
9. Я боюсь дел, которые мне необходимо сделать Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
10. Я думаю, что за день выполняю очень мало дел Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
11. Я могу хорошо концентрировать внимание Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
12. Я чувствую себя отдохнувшим Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
13. Мне требуется много усилий для концентрации внимания Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
14. Физически я чувствую себя в плохом состоянии Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
15. У меня много планов Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда
16. Я быстро устаю Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
17. Я очень мало успеваю сделать Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
18. Мне кажется, что я ничего не делаю Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
19. Мои мысли легко рассеиваются Да, это правда – 5–4–3–2–1 – Нет, это неправда
20. Физически я чувствую себя в прекрасном состоянии Да, это правда – 1–2–3–4–5 – Нет, это неправда

## ПАТОГЕНЕЗ И ВЗАИМОСВЯЗЬ УТОМЛЯЕМОСТИ И КР ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В основе развития как КР, так и некогнитивных нервно-психических расстройств (ННПР) при сосудистых и нейродегенеративных церебральных заболеваниях лежат функциональные, нейрохимические и структурные изменения мозга, происходящие на фоне его прогрессирующего поражения, а также индивидуальные особенности пациента (преморбидные черты личности, интеркуррентные заболевания, болевые синдромы, нарушение сна), ухаживающего лица (стресс, депрессия, недостаточность знаний о деменции, трудности взаимодействия с больным) и факторы окружающей среды (небезопасная обстановка, выключение пациента из бытовой «рутины»). Так, при сосудистых когнитивных расстройствах (СКР) в силу анатомо-физиологических особенностей мозгового кровообращения раньше и чаще всего локализацией поражения мозга становятся подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы церебрального белого вещества. Эти же отделы страдают при демиелинизирующих заболеваниях, нейроинфекциях, некоторых нейродегенеративных заболеваниях (болезни Паркинсона и др.), интоксикациях, дисметаболических энцефалопатиях. При этом клинические проявления обусловлены не столько непосредственным ишемическим повреждением, сколько разобщением ряда церебральных структур, главным образом лобных отделов головного мозга и подкорковых структур («феномен разобщения»). Наибольшее значение в патогенезе неврологических нарушений и КР в данном случае имеет нарушение фронто-стриато-паллидо-таламических связей. Речь идет о т. н. замкнутых «лобно-подкорковых кругах», соединяющих между собой отдельные участки коры лобной доли и подкорковые церебральные структуры. К настоящему времени описаны пять лобно-подкорковых кругов, три из которых (дорсолатеральный префронтальный, латеральный орбитофронтальный, передний фронтальный) тесно связаны с обеспечением когнитивной деятельности. Поражение любого звена этих кругов приводит к внешне сходному нарушению когнитивных, двигательных, эмоциональных и поведенческих характеристик. В этом случае при клиническом и даже нейропсихологическом исследовании не всегда удается точно установить очаг поражения мозга, часто минимальный по объему, но приводящий к значительным нарушениям психической деятельности. Симптомами поражения вышеуказанных кругов могут быть различные КР: замедленность познавательной деятельности (брадифрения), снижение беглости речи, нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения, колебания концентрации внимания (флюктуации). Именно такие КР чаще всего наблюдаются у пациентов с астенией. Также отмечаются и некогнитивные нервно-психические расстройства: депрессия, лабильность аффекта, апатия и другие эмоциональные нарушения, нарушения сна, а также двигательные нарушения в виде гипокинезии и нарушений походки по типу лобной дисбазии. Считается, что именно КР по «лобно-подкорковому» типу той или иной

степени выраженности могут служить одним из наиболее надежных, объективных и ранних критериев наличия и тяжести сосудистого поражения головного мозга. Астения же, как уже было сказано выше, является их постоянным спутником. При этом у пациентов с астенией чаще всего отмечаются недементные (субъективные, легкие, умеренные) КР [22–29]. Для изучения потенциальных механизмов, лежащих в основе взаимоотношений утомляемости, снижения мотивации и нарушения когнитивных функций были проведены многочисленные исследования. Данные функциональной нейровизуализации подтверждают, что у пациентов с утомляемостью отмечаются снижение активности и изменения в различных областях коры, особенно в области дорсальной передней поясной коры, островка и дорсолатеральной префронтальной коры. Описана роль процессов нейровоспаления в патогенезе данных расстройств, о чем свидетельствуют данные о повышении уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  при наличии патологической утомляемости. Считается, что механизмы воспаления ассоциированы со снижением активности дофаминергической системы головного мозга, в т. ч. связей среднего мозга с лобной корой. Дисбаланс между дофамин- и ГАМКергическими системами признается ведущим нейротрансмиссивным механизмом, лежащим в основе утомляемости. При повышении уровня глюкокортикоидов (кортизола) на фоне активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при остром и хроническом стрессе нарушаются процессы нейропластичности с развитием патологических изменений в префронтальной коре и гиппокампе. Субъективное ощущение недостатка внутренней энергии у пациентов с утомляемостью также связано с нарушением образования энергии в ЦНС, выработка которой обусловлена множеством процессов: функционированием митохондрий, процессами гликолиза за их пределами, адекватной доставкой в головной мозг основных энергетических субстратов – глюкозы и кислорода. Поэтому любые патологические состояния, в патогенезе которых лежит оксидативный стресс, сопровождаются нарушением биоэнергетических процессов, а также, как следствие, утомляемостью и КР [1, 30–36].

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АСТЕНИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМИ КР

На первый план в терапии АР выходят нелекарственные методы. Они включают в себя:

- оптимизацию режима труда и отдыха, рациона питания;
- психотерапию, арт-терапию, музыкотерапию, ароматерапию, тренинги;
- соблюдение психогигиены (расчет и обдуманное распределение нагрузок, «настрой на позитив», переключение с одного вида деятельности на другой, конструктивное разрешение конфликтов, создание уюта на рабочем месте);
- профессиональное развитие и самосовершенствование;
- уход от ненужной конкуренции;
- достаточная физическая активность;

- достаточный сон;
- релаксация;
- дыхательные техники;
- аутогенная тренировка;
- визуализация.

Важное значение в профилактике развития и прогрессирования КР при астении имеют когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг. Эффективность подобных программ основана на способности головного мозга создавать новые нейронные связи, восстанавливать и реструктурировать их, что позволяет замедлить прогрессирование заболевания и сохранить на более долгий срок когнитивные способности пациента. По данным ряда международных исследований, эффективность когнитивного тренинга доказана у пациентов с легкой деменцией, а также при недементных КР [37–46].

Что касается медикаментозных методов, то наличие АР и КР является основанием для назначения препаратов, обеспечивающих комплексное антиастеническое и ноотропное действие. В этом отношении представляется достаточно перспективным использование ноотропного препарата нового поколения фонтурацетама (Актитропил). Фонтурацетам (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон) является нейрометаболическим препаратом с полимодальным механизмом действия. Фонтурацетам отличается от других пирролидоновых производных дополнительным фенильным радикалом, который перераспределяет электронную плотность всей молекулы, что приводит к значительным изменениям ее биохимии, фармакодинамики, фармакокинетики и терапевтических свойств. Препарат оказывает комплексное ноотропное, антиастеническое, адаптогенное, антидепрессивное, нейрометаболическое и нейропротекторное действие. В экспериментальных работах он продемонстрировал положительное влияние на различные нейротрансмиттерные системы. Препарат оказывал позитивное модулирующее влияние на основные группы рецепторов мозга (D1-дофаминовые, никотиновые, бензодиазепиновые и глутаматные-NMDA), усиливал дофамин- и холинергическую нейротрансмиссию [47, 48]. Были получены данные, подтверждающие антигипоксический, ноотропный, антиоксидантный, анксиолитический, антидепрессивный, адаптогенный и психоактивирующий эффекты препарата [47, 49–52]. Антиастенический эффект фонтурацетама был неоднократно подтвержден в клинических работах. В открытом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов с реактивной и функциональной астенией препарат показал статистически значимую большую эффективность в сравнении с пирацетамом и плацебо по данным всех методов оценки: оценивалась выраженность симптомов астении (снижение работоспособности, общая слабость, дневная сонливость, снижение концентрации внимания) по 4-балльной шкале, проводилась количественная оценка вегетативных расстройств, оценка уровня астении по шкале САН (самочувствие, активность, настроение) и оценка когнитивных функций по таблице Шульце и тесту «запоминание 10 слов» [49]. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у пациентов

с хронической ишемией головного мозга был зафиксирован достоверный регресс жалоб астенического спектра и повышение мотивации по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ). Также у пациентов основной группы на фоне лечения отмечено уменьшение выраженности субъективных неврологических симптомов: головной боли, головокружения и др. ( $p < 0,05$ ). Терапия фонтурацетамом приводила к отчетливому и достоверному уменьшению тяжести астении, умственной и физической утомляемости [52]. Антиастенический эффект фонтурацетама был подтвержден и у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта [53, 54]. Н.Г. Жукова с соавт. проводили оценку клинической эффективности применения препарата фонтурацетам у пациентов с болезнью Паркинсона в качестве дополнительной терапии для коррекции астенического синдрома. Было проведено клиническое сравнительное наблюдение 50 пациентов. Пациенты путем случайной выборки были распределены в две группы: основную ( $n = 30$ ), где в дополнение к базовой противопаркинсонической терапии был назначен фонтурацетам в дозе 200 мг/сут, разделенной на два приема, и контрольную ( $n = 20$ ), где пациенты получали только базовую терапию. Курс терапии фонтурацетамом составил 30 дней, общая продолжительность наблюдения – 60 дней. Эффективность лечения оценивалась по шкале астении MFI-20 до и после лечения, а также через 1 мес. после завершения терапии; а также по шкалам тревоги и депрессии HADS; дневной сонливости и риска внезапного засыпания Эпворта (визиты 1, 2). В основной группе наблюдался отчетливый статистически достоверный эффект терапии после завершения курса ( $p = 0,00091$ ), а также в отсроченном периоде по данным шкалы MFI-20 (медиана значений общего балла – 58, 48,5 и 50,5 балла при визитах 1, 2, 3 соответственно), при этом наиболее значимые изменения отмечались у пациентов со II стадией по Хен и Яру, в то время как в контрольной группе зафиксировано нарастание астенических симптомов. По данным шкалы HADS отмечено снижение выраженности симптомов депрессии в основной группе (динамика баллов с 7 до 5,  $p = 0,01853$ ); в группе контроля подобного эффекта не наблюдалось. При оценке дневной сонливости пациенты основной группы отметили субъективное улучшение к визиту 2, однако по шкале Эпворта статистических изменений как в основной, так и контрольной группе не было. Было показано, что препарат фонтурацетам оказывает достоверный антиастенический и антидепрессивный эффекты у пациентов с болезнью Паркинсона, при этом действие терапии в отношении симптомов астении имеет пролонгированный характер [55].

С целью изучения клинической эффективности и безопасности препарата Актитропил была проведена наблюдательная клиническая программа, в которую были включены пациенты ( $n = 40$ ) в возрасте 19–56 лет с АС различного генеза (функциональная, реактивная, органическая астения) и длительностью астении от 2 мес. до 2 лет. Препарат назначался в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней. Длительность наблюдения составила 60 дней.

Через 1 мес. терапии отмечалось уменьшение выраженности АС – снижение значений по субшкале «общая астения» шкалы оценки астении MFI-20 на 60,2%, «психическая астения» – на 59,0%, «снижение активности» – на 56,3%, «физическая астения» – на 55,1%, «снижение мотивации» – на 52,8%. Также было выявлено достоверное улучшение по среднему значению и показателям отдельных субшкал шкалы самооценки самочувствия, активности и настроения. Значения увеличились с  $2,80 \pm 0,93$  до  $6,18 \pm 1,03$  балла. Оценка самочувствия улучшилась в 2,5 раза, активности – в 2,3 раза, настроения – в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ). На фоне терапии достоверно уменьшилась степень депрессии и тревоги по шкале HADS ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с субклинически и клинически выраженной тревогой сократилась с 67,5 до 5%, что свидетельствует об анксиолитических свойствах препарата. По данным Опросника клинического впечатления об изменении состояния пациентов под влиянием проводимой терапии (CGIC) была показана высокая удовлетворенность лечением: у 33 пациентов терапевтический эффект был оценен как «значительное улучшение с полным/почти полным регрессом симптомов», у 6 – «явное улучшение с частичным регрессом симптомов» и у 1 улучшение было минимальным. Препарат хорошо переносился, не было зафиксировано побочных эффектов. Положительные эффекты лечения сохранялись в течение 1 мес. после окончания приема [56].

Результаты проведенных исследований демонстрируют отчетливый антиастенический эффект Актитропила (фонтуретама) вне зависимости от генеза астенического синдрома. Механизм действия обусловлен психостимулирующими влияниями препарата, сочетающимися с нейромодулирующей активностью. В связи с этим фонтуретам действует на «ядро» патогенеза астенического расстройства, не вызывая непродуктивной когнитивной деятельности («скачки мыслей», непоследовательность

течения мыслительного процесса), избыточной психомоторной активности [49]. На фоне терапии отмечается улучшение процесса принятия решений, появляется ощущение прилива сил и повышение качества жизни, при этом пациенты отмечают эффект уже после первого приема препарата, что связано с высокой (100%) биодоступностью Актитропила и действием на этиопатогенетические мишени заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, астения – чрезвычайно распространенное патологическое состояние, при котором снижается работоспособность, возникают трудности поддержания длительного умственного и физического напряжения, что значительно снижает качество жизни, приводит к росту заболеваемости и смертности в целом. В статье показано, что значительный антиастенический эффект позволяет включать препарат Актитропил в лечебные программы при астеническом синдроме различного генеза, в т. ч. с сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами. Терапевтический профиль фонтуретама, а также проведенные ранее исследования эффективности данного препарата при когнитивных нарушениях различной этиологии и астении позволяют ожидать заметного улучшения состояния пациентов, особенно при сочетании когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений, а также при значительной выраженности нарушений внимания и других когнитивных расстройств нейродинамического характера. Рекомендуемая схема терапии Актитропилом при астеническом синдроме: 200 мг/сут (1 таблетка утром и 1 таблетка днем до 15 ч) в течение 1–3 мес.



Поступила / Received 01.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2023

Принята в печать / Accepted 15.10.2023

## Список литературы / References

- Титова НВ, Бездольный ЮН, Катунина ЕА. Астения, психическая утомляемость и когнитивная дисфункция. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5):38–47. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305138>.  
Titova NV, Bezdolny YuN, Katunina EA. Asthenia, mental fatigue and cognitive dysfunction. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5):38–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305138>.
- Basu N, Yang X, Luben RN, Whitley D, Macfarlane GJ, Wareham NJ et al. Fatigue is associated with excess mortality in the general population: results from the EPIC-Norfolk study. *BMC Med*. 2016;14(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0662-y>.
- Engberg I, Segerstedt J, Waller G, Wennberg P, Eliasson M. Fatigue in the general population- associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. *BMC Public Health*. 2017;17(1):654. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4623-y>.
- Путилина МВ. Астенические расстройства в общемедицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни*. 2013;(4):26–33. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskie-rasstroystva-v-obshchemeditsinskoy-praktike-algoritmy-diagnostiki-i-terapii>.  
Putilina MV. Asthenic disorders in general medical practice. Diagnostic and therapeutic algorithms. *Nervous Diseases*. 2013;(4):26–33. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskie-rasstroystva-v-obshchemeditsinskoy-praktike-algoritmy-diagnostiki-i-terapii>.
- Путилина МВ. Астенические расстройства как проявление синдрома хронической усталости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):125–130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081125>.  
Putilina MV. Asthenic disorders as a manifestation of chronic fatigue syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8):125–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081125>.
- van't Leven M, Zielhuis GA, van der Meer JW, Verbeek AL, Bleijenberg G. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur J Public Health*. 2010;20(3):251–257. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp113>.
- Galland-Decker C, Marques-Vidal P, Vollenweider P. Prevalence and factors associated with fatigue in the Lausanne middle-aged population: a population-based, cross-sectional survey. *BMI Open*. 2019;9(8):e027070. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027070>.
- Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res*. 2004;56(2):157–170. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00371-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00371-4).
- Jorgensen R. Chronic fatigue: an evolutionary concept analysis. *J Adv Nurs*. 2008;63(2):199–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2008.04649.x>.
- Clayton EW. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *JAMA*. 2015;313(11):1101–1102. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1346>.
- VanElzakker MB, Brumfield SA, Lara Mejia PS. Neuroinflammation and Cytokines in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): A Critical Review of Research Methods. *Front Neurol*. 2019;9:1033. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01033>.

12. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S et al. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An  $^{11}\text{C}$ -(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med*. 2014;55(6):945–950. <https://doi.org/10.2967/jnumed.113.131045>.
13. Hatzigelaki E, Adamaki M, Tsilioni I, Dimitriadis G, Theoharides TC. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome-Metabolic Disease or Disturbed Homeostasis due to Focal Inflammation in the Hypothalamus? *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;367(1):155–167. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.250845>.
14. What's in a name? Systemic exertion intolerance disease. *Lancet*. 2015;385(9969):663. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60270-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60270-7).
15. Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino JP, Gautier J, Berrut G et al. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis*. 2021;72(3):490–494. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa792>.
16. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>.
17. Smith BJ, Lim MH. How the COVID-19 pandemic is focusing attention on loneliness and social isolation. *Public Health Res Pract*. 2020;30(2):3022008. <https://doi.org/10.17061/phrp3022008>.
18. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
19. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>.
20. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine*. 2021;38:101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.
21. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315–325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-0](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-0).
22. Петелин ДС, Байрамова СП, Сорокина ОЮ, Нийноя ИН, Локшина АБ, Волье БА. Апатия, ангедония и когнитивная дисфункция: общие симптомы депрессии и неврологической патологии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):96–102. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-96-102>.
23. Petelin DS, Bairamova SP, Sorokina OYu, Niinoja IN, Lokshina AB, Volel BA. Apathy, anhedonia and cognitive dysfunction: common symptoms of depression and neurological disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):96–102. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-96-102>.
24. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. *Когнитивные расстройства*. М.: Ремедиум; 2014. 199 с.
25. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ, Коберская НН, Мхитарян ЭА. *Деменции*. 3-е изд. М.: Медпресс-информ; 2011. 264 с.
26. Захаров ВВ, Локшина АБ. Практические алгоритмы ведения пациентов с хронической ишемией мозга. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):24–28. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28>.
27. Zakharov VV, Lokshina AB. Practical Algorithms for Management of Patients with Chronic Cerebral Ischemia. *Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(19):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-19-24-28>.
28. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ, Гришина ДА, Локшина АБ, Мхитарян ЭА и др. Влияние возрастных, гендерных, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение. *Российский неврологический журнал*. 2018;23(4):184–189. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189>.
29. Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, Grishina DA, Lokshina AB, Mkhitarayan EA et al. The influence of age, gender, comorbidity cardiovascular and emotional factors on subjective cognitive decline. *Russian Neurological Journal*. 2018;23(4):184–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-4-184-189>.
30. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ, Гришина ДА, Локшина АБ, Мхитарян ЭА и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Российский неврологический журнал*. 2018;23(6):309–315. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315>.
31. Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, Grishina DA, Lokshina AB, Mkhitarayan EA, Posokhov SI, Savushkina IYu. The influence of age, comorbidity cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Russian Neurological Journal*. 2018;23(6):309–315. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315>.
32. Локшина АБ. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома умеренных когнитивных расстройств. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(3):199–204. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-199-204>.
33. Lokshina AB. Modern aspects of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(3):199–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-199-204>.
34. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА, Коберская НН, Мхитарян ЭА, Посохов СИ, Яхно НН. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34–41. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-34-41>.
35. Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, Koberskaya NN, Mkhitarayan EA, Posohov SI, Yakhno NN. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-34-41>.
36. Müller T, Apps MAJ. Motivational fatigue: A neurocognitive framework for the impact of effortful exertion on subsequent motivation. *Neuropsychologia*. 2019;123:141–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.030>.
37. Kukla B, Anthony M, Chen S, Turnbull A, Baran TM, Lin FV. Brain Small-Worldness Properties and Perceived Fatigue in Mild Cognitive Impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(3):541–546. <https://doi.org/10.1093/geron/glab084>.
38. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*. 2000;179(S1-2):34–42. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00411-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00411-1).
39. Felger JC, Treadway MT. Inflammation Effects on Motivation and Motor Activity: Role of Dopamine. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):216–241. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.143>.
40. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>.
41. Dobryakova E, Genova HM, DeLuca J, Wylie GR. The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders. *Front Neurol*. 2015;6:52. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00052>.
42. Gulyaeva NV. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(3):237–242. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030014>.
43. Rodakowski J, Saghabi E, Butters MA, Skidmore ER. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med*. 2015;43-44:38–53. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.003>.
44. Науменко АА, Преображенская ИС. Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):81–87. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-81-87>.
45. Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-81-87>.
46. Гришина ДА, Локшина АБ. Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2022;(21):46–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53>.
47. Grishina DA, Lokshina AB. Issues of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(21):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53>.
48. Новикова МС, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Эффективность комбинации нелекарственных методов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):57–64. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-57-64>.
49. Novikova MS, Zakharov VV, Vakhnina NV. Efficacy of a combination of non-drug therapies in patients with non-dementia vascular cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):57–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-1-57-64>.
50. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):119–124. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-119-124>.
51. Starchina YuA, Zakharov VV. Severity and treatment of cognitive impairment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):119–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-3-119-124>.
52. Захаров ВВ, Локшина АБ, Вахнина НВ. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):74–80. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-74-80>.
53. Zakharov VV, Lokshina AV, Vakhnina NV. Combined therapy for Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-74-80>.
54. Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110–116. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-110-116>.
55. Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-2-110-116>.
56. Локшина АБ, Гришина ДА, Захаров ВВ. Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):106–113. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-106-113>.

- Lokshina AB, Grishina DA, Zakharov VV. Vascular cognitive impairment: issues of diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-106-113>.
45. Старчина ЮА, Косивцова ОВ, Соколов ЕА. Ведение пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):91–97. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-91-97>.
  - Starchina YuA, Kosivtsova OV, Sokolov EA. Management of patients with chronic cerebrovascular disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):91–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-91-97>.
  46. Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некоррелятивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132–138. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-132-138>.
  - Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-132-138>.
  47. Ахапкина ВИ, Воронина ТА. Спектр фармакологических эффектов фенотропила. *Фарматека*. 2005;(13):19–24. Режим доступа: <https://medi.ru/info/6293>.
  - Ahapkina VI, Voronina TA. Spectrum of pharmacological effects of phenotropil. *Farmateka*. 2005;(13):19–24. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/6293>.
  48. Ковалев ГИ, Ахапкина ВИ, Абаимов ДА, Фирстова ЮЮ. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии. *Нервные болезни*. 2007;(3):22–26. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5855>.
  - Kovalev GI, Ahapkina VI, Abaimov DA, Firsova YuYu. Phenotropil as a receptor modulator of synaptic neurotransmission. *Nervous Diseases*. 2007;(3):22–26. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/5855>.
  49. Ахапкина ВИ, Федин АИ, Аведисова АС, Ахапкин РВ. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Нервные болезни*. 2004;(3):28–32. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropii-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-i-sindroma-hronicheskoy-ustalosti>.
  - Ahapkina VI, Fedin AI, Avedisova AS, Ahapkin RV. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome. *Nervous Diseases*. 2004;(3):28–32. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropii-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-i-sindroma-hronicheskoy-ustalosti>.
  50. Федин АИ, Соловьева ЭЮ, Миронова ОП, Федотова АВ. 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):104–111. <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111>.
  - Fedin AI, Solov'eva EYu, Mironova OP, Fedotova AV. Treatment of asthenic syndrome in patients with chronic cerebral ischemia (results of the TRIUMPH non-interventional observational program). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(12):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2014114121104-111>.
  51. Кадыхов АС, Шахпаронова НВ, Кашина ЕМ. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции. *Нервные болезни*. 2012;(1):24–28. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskie-sostoyaniya-v-klinike-sosudistykh-zabolevaniy-golovnogo-mozga-i-vozmozhnosti-ih-korreksii>.
  - Kadykov AS, Shahparonova NV, Kashina EM. Asthenic conditions in the clinic of vascular diseases of the brain and the possibility of their correction. *Nervous Diseases*. 2012;(1):24–28. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/astenicheskie-sostoyaniya-v-klinike-sosudistykh-zabolevaniy-golovnogo-mozga-i-vozmozhnosti-ih-korreksii>.
  52. Мокина ТВ, Антипенко ЕА, Густов АВ. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Лечебное дело*. 2010;(4):68–72. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropila-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-u-bolnykh-distirkulyatornoy-entsefalopatiey>.
  - Mokina TV, Antipenko EA, Gustov AV. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Lechebnoe delo*. 2010;(4):68–72. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-fenotropila-pri-lechenii-astenicheskogo-sindroma-u-bolnykh-distirkulyatornoy-entsefalopatiey>.
  53. Багир' ЛВ, Батышева ТТ, Бойко АН, Костенко ЕВ., Маневич ТМ, Матвиевская ОВ. Опыт применения фенотропила при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2006;(8):2–7. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1889>.
  - Bagir' LV, Batusheva TT, Bojko AN, Kostenko EV, Manevich OV, Matvievskaya OV. Experience in the use of phenotropil in the treatment of outpatients in the early recovery period of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2006;(8):2–7. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1889>.
  54. Ковальчук ВВ, Скоромец АА, Ковальчук ИВ, Стоянова ЕГ, Высоцкая МЛ, Мелихова ЕВ, Ильяйнен ЕВ. Влияние фенотропила на степень восстановления пациентов после перенесенного инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(12-2):38–40. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/12/downloads/ru/031997-72982010127>.
  - Kovalchuk VV, Skoromec AA, Kovalchuk IV, Stoinova EG, Vysotskaia ML, Melikhova EV, Il'iaïnen EV. The effect of phenotropil on the degree of recovery of patients after a stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(12-2):38–40. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/12/downloads/ru/031997-72982010127>.
  55. Жукова НГ, Масенко АЯ, Кузнецова КС, Кичеров НА., Жукова ИА., Гапонова ОВ. Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона. *Лечащий врач*. 2023;(6):62–68. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.009>.
  - Zhukova NG, Masenko AY, Kuznetsova KS, KicheroV NA, Zhukova IA, Gaponova OV. Neurometabolic Therapy for Parkinson's Disease. *Lechaschi Vrach*. 2023;(6):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.009>.
  56. Девликамова ФИ. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы. *Нервные болезни*. 2022;(4):8–18. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12819>.
  - Devlikamova FI. Efficacy and safety of Actitropil in patients with asthenic syndrome: results of an observational clinical program. *Nervous Diseases*. 2022;(4):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12819>.

**Вклад авторов.** Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

**Contribution of authors.** All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

### Информация об авторах:

**Локшина Анастасия Борисовна**, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [aloksh@mail.ru](mailto:aloksh@mail.ru)

**Захаров Владимир Владимирович**, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [zakharovenator@gmail.com](mailto:zakharovenator@gmail.com)

### Information about the authors:

**Anastasia B. Lokshina**, Teaching Assistant of Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [aloksh@mail.ru](mailto:aloksh@mail.ru)

**Vladimir V. Zakharov**, Professor of Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [zakharovenator@gmail.com](mailto:zakharovenator@gmail.com)