

И.А. ШУКИН, к.м.н., А.В. ЛЕБЕДЕВА, д.м.н., профессор, М.С. ФИДЛЕР

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

ХРОНИЧЕСКИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

В статье рассмотрены основные вопросы клиники, диагностики и лечения хронической ишемии головного мозга. Приведены результаты наблюдательной программы «Тиоцетам при очаговых неврологических, умеренных когнитивных, астенических и эмоциональных расстройствах, сопровождающих хроническое органическое заболевание центральной нервной системы – дисциркуляторную энцефалопатию». Показано, что Тиоцетам оказывает благоприятное влияние в отношении умеренных когнитивных расстройств, астенических расстройств, легких и умеренных эмоциональных нарушений в исследуемой популяции.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, астения, когнитивное расстройство, эмоциональные нарушения, пирацетам, тиотриазолин, Тиоцетам.

I.A. SCHUKIN, PhD in medicine, A.V. LEBEDEVA, MD, Prof., M.S. FIDLER

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES: PATHOGENETIC MANAGEMENT

The article considers the key issues of the clinical pattern, diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. The results of the observation program “Thiocetam for focal neurological, mild cognitive, asthenic and emotional disorders accompanying chronic organic disease of the central nervous system - discirculatory encephalopathy.” The article demonstrates that Thiocetam has a beneficial effect against mild cognitive impairment, asthenic disorders, light and moderate emotional disorders in the studied population.

Keywords: chronic cerebral ischemia, asthenia, cognitive impairment, emotional disorders, piracetam, thiotriazoline, Thiocetam.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре всех цереброваскулярных заболеваний ведущее место занимают хронические формы нарушений мозгового кровообращения. Так, по данным отдела статистики Департамента здравоохранения, в Москве ежегодно регистрируется в среднем от 35 до 40 тыс. новых инсультов, в то время как пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями зарегистрировано порядка 800 тыс. [1].

До настоящего времени остаются открытыми вопросы диагностики и терминологии хронических цереброваскулярных заболеваний. Кроме того, существенно различаются, но не противоречат друг другу отечественные и зарубежные подходы к диагностике и лечению данной группы заболеваний. Несмотря на присутствие в МКБ-10 термина «хроническая ишемия головного мозга», найти зарубежные публикации, посвященные данному состоянию, практически не представляется возможным, как правило, все ограничивается рассмотрением проблемы когнитивных расстройств. Синдромологическое многообразие клинической картины хронических цереброваскулярных заболеваний никак не может быть ограничено лишь когнитивными расстройствами того или иного генеза. Поэтому представляется наиболее целесообразным использование диагноза «дисциркуляторная энцефалопатия» как понятия, объединяющего все клинические и

морфологические проявления хронических цереброваскулярных заболеваний. Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» предложен Г.А. Максудовым и В.М. Коганом в 1958 г., авторы указывают, что морфологически – это множественное мелкоочаговое поражение вещества головного мозга сосудистого генеза. Клинически дисциркуляторная энцефалопатия – это состояние, проявляющееся прогрессирующим многоочаговым расстройством функций головного мозга, обусловленным недостаточностью церебрального кровообращения. Среди состояний, наиболее близких по клинической картине, в МКБ-10 упоминаются «церебральный атеросклероз», «прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия», «гипертензивная энцефалопатия», «другие уточненные поражения сосудов мозга», в т. ч. «ишемия мозга (хроническая)», «цереброваскулярная болезнь неуточненная».

Патофизиология хронических цереброваскулярных заболеваний, как правило, базируется на двух взаимосвязанных процессах – ухудшении кровоснабжения мозга и прогрессировании нейродегенерации. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга обычно возникают, если приток крови к мозгу снижается ниже порога 45–30 мл/100 г/мин. При постоянном поступлении крови в мозг в пределах 35–20 мл/100 г/мин развивается дисциркуляторная энцефалопатия. Критическим признается регионарный кровоток в мозге в пределах 19 мл/100 г/мин (функциональный порог кровоснабже-

ния мозга), при котором уже оказываются нарушенными функции соответствующих участков мозга. Последующее снижение кровотока приводит к необратимым инфарктным изменениям [2]. В последующем включаются универсальные механизмы гибели нейронов, такие как эксайто-токсичность, апоптоз и оксидантный стресс. Процессы нейродегенерации наиболее изучены на модели болезни Альцгеймера и включают в себя ферментативное расщепление регуляторного белка предшественника амилоида с формированием типичных амилоидных бляшек и внутриклеточное накопление тау-клубков, образующихся при гиперфосфорилировании тау-белков, стабилизирующих структуру микротрубочек [3].

Клинически в развитии дисциркуляторной энцефалопатии выделяют три стадии: на I стадии доминируют субъективные расстройства в виде головных болей и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти и внимания, головокружения чаще несистемного характера, неустойчивости при ходьбе, нарушения сна. На II стадии симптомы сходны с таковыми при I стадии, в то же время нарастает частота нарушений памяти, снижения трудоспособности, усугубляется головокружение, неустойчивость при ходьбе, астенический синдром, появляется невыраженная очаговая неврологическая симптоматика. На III стадии на первый план выступают когнитивные расстройства, зачастую достигая уровня деменции, и очаговая неврологическая симптоматика. С точки зрения синдромологического подхода представляется целесообразным при постановке диагноза хронической цереброваскулярной болезни или хронической ишемии головного мозга выделять тот синдром, который является ведущим у каждого конкретного пациента, что в первую очередь позволит оптимизировать подход к терапии. Основными клиническими синдромами дисциркуляторной энцефалопатии являются: когнитивные нарушения, астенический синдром, те или иные разновидности головокружения, что требует проведения особого дифференциального диагноза, нарушения сна, эмоциональные нарушения (тревога и депрессия), очаговый неврологический дефицит.

Основными клиническими синдромами дисциркуляторной энцефалопатии являются когнитивные нарушения, астенический синдром, головокружение, расстройства сна, эмоциональные нарушения (тревога и депрессия), очаговый неврологический дефицит

Лечение хронических цереброваскулярных заболеваний в первую очередь должно включать коррекцию основных сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, назначение препаратов, направленных на улучшение реологических свойств крови и т. д., с другой стороны, залогом успеха является эффективная коррекция ведущих клинических синдромов – когнитивных расстройств, астении, головокружения,

нарушений сна, эмоциональных нарушений. Только такой подход способен обеспечить достойное качество жизни пациента и повысить приверженность лечению. Кроме этого, не стоит забывать о немедикаментозных подходах, таких как изменение образа жизни, достаточная физическая активность, тренировка когнитивной сферы и т. д.

В настоящее время количество препаратов, обладающих той или иной нейротропной активностью, колоссально, что, естественно, ставит специалиста перед проблемой выбора. При этом разобраться в этом массиве бывает достаточно сложно. У препаратов с высокой доказательной базой, например антагонистов NMDA-рецепторов или антихолинэстеразных препаратов, спектр показаний существенно лимитирован. Еще больше средств, активно используемых в клинической практике, эффективность, а зачастую и безопасность которых недостаточно изучены. Кроме того, назначение комбинаций ноотропных препаратов нередко вызывает ряд вопросов: широко практикуется одновременное использование 3, 4 и более препаратов с похожими показаниями, наряду с базовой терапией, что приводит к очевидной полипрагмазии. Оценить эффективность лечения в этом случае не представляется возможным. Оптимальным в лечении дисциркуляторной энцефалопатии представляется применение лекарственного препарата, способного воздействовать сразу на несколько клинических синдромов. Такого эффекта возможно достичь, используя комбинированные препараты с доказанной эффективностью. Одним из них является препарат Тиоцетам, который выпускается в двух формах: Тиоцетам, ампулы 5 мл №10 (25 мг Тиотриазолина + 100 мг Пирацетама в 1 мл); Тиоцетам, таблетки №60 (50 мг Тиотриазолина + 200 мг Пирацетама)

Пирацетам – производное тормозного нейротрансмиттера – гамма-аминомасляной кислоты (GABA). Пирацетам – первый ноотропный препарат, появившийся на рынке в 1971 г. Несмотря на структурное сходство с GABA, пирацетам не обладает эффектами, характерными для данного нейротрансмиттера. В ряде исследований было выявлено, что молекулы пирацетама способны образовывать подвижные связи с головками фосфолипидов мембран [4, 5], приводя к функциональной перестройке мембраны клетки, а также изменению ее проницаемости. В одном из экспериментальных исследований было показано, что пирацетам уменьшает проницаемость мембран нейронов в условиях церебральной ишемии [6], в другом исследовании выявлена способность пирацетама уменьшать дезорганизацию фосфолипидов мембран, обусловленную влиянием бета-амилоида [7]. В исследовании влияния пирацетама у пациентов с болезнью Альцгеймера также было показано, что пирацетам уменьшает проницаемость мембран [8]. Кроме того, пирацетам улучшал способность животных к запоминанию, при этом такой эффект наблюдался только у старых крыс [6]. В исследовании Мюллера и коллег было показано, что пирацетам улучшает пластичность мембран тромбоцитов, что оказывает существенное антиагрегантное действие [9]. Помимо влияния на мембраны клеток, пирацетам также оказывает влияние на нейротрансмиссию, в частности на холинерги-

ческую, серотонинергическую, дофаминергическую и глутаматергическую передачу. При этом данные эффекты реализуются за счет способности пирацетама увеличивать количество постсинаптических рецепторов либо за счет модифицирования их работы [10–13]. Как раз влияние пирацетама на работу холинергических и глутаматергических систем и приводит к улучшению когнитивных функций. В эксперименте показано, что пирацетам изменяет уровни ацетилхолина в нейронах гиппокампа и увеличивает количество м-холинорецепторов в лобной коре старых крыс на 40%, при этом у молодых животных такого влияния не выявлено [14]. Также экспериментальное лечение пирацетамом в течение 14 дней старых лабораторных животных приводило к увеличению количества NMDA-рецепторов на 20% [15]. Кроме вышеописанных, в целом ряде работ выявлено благоприятное влияние пирацетама на нейропротекцию, нейропластичность и выраженное антиэпилептическое действие [16–18]. Особого внимания заслуживают сосудистые эффекты пирацетама, в частности снижение агрегации как эритроцитов, так и тромбоцитов, вазодилатирующее действие и стимуляция синтеза простаглицина [19, 20]. Также выявлено, что даже однократный прием пирацетама в дозе от 3,2 до 9,6 г приводит к выраженному снижению уровня фибриногена плазмы и фактора Виллебранда на 40% [21]. Кроме того, показано, что пирацетам увеличивает мозговой кровоток у пациентов с церебральной ишемией [21, 22]. Положительное влияние пирацетама на когнитивные функции доказано в целом ряде метаанализов, включивших около 30 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [23].

Базируясь на современных представлениях о патогенезе ишемических нарушений (дискоординация в цикле Кребса, активация анаэробного гликолиза, иницирование реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетение активности антиоксидантных ферментов), был создан оригинальный препарат Тиотриазолин (морфолиний 3-метил-1,2,3-триазолин-5-тиоацетат). Препарат быстро занял достойное место среди метаболических средств с выраженным антиоксидантным действием. Как представитель группы метаболических препаратов, благодаря наличию в химической структуре серы, триазолового кольца и метильной группы, Тиотриазолин имеет широкий спектр фармакологической активности, что является особенно важным для клинической фармакологии. Тиотриазолин проявляет антиоксидантную, противоишемическую, мембраностабилизирующую, антиаритмическую, иммуномоделирующую, противовоспалительную, гепатопротекторную, кардиопротекторную, нейропротекторную активность.

Тиотриазолин вошел в состав комплексного препарата Тиоцетам, который улучшает общее состояние больных с цереброваскулярной болезнью, перенесенным инсультом, положительно влияет на мнестические функции, двигательную активность, церебральную гемодинамику, снижает уровень депрессии, беспокойства, нормализует показатели нуклеинового обмена.

В ходе изучения механизма действия тиотриазолина в период с 1983 по 2005 г. было установлено, что в основе

эффективности препарата лежит его способность снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, увеличивать внутриклеточный запас АТФ (за счет сохранения окислительной продукции энергии на трикарбовоном участке и влияния на активацию дикарбовонового участка), стабилизировать метаболизм клетки [24].

Лечение хронических цереброваскулярных заболеваний включает прежде всего коррекцию основных сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, нарушения ритма сердца, и использование препаратов, улучшающих реологические свойства крови

В условиях экспериментального моделирования *in vitro* подтвержден ряд важных свойств тиотриазолина: низкая токсичность, высокая цитопротективная активность независимо от типа клеток (кардиомиоциты, гепатоциты, нейроны и др.), модулирующее действие при условиях нормы и развития патологии, что является отображением универсальности механизма действия препарата [25].

В условиях ишемического повреждения тканей тиотриазолин нормализует утилизацию запасов глюкозы и гликогена в клетке, нормализует активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышает соотношение НАД/НАДН и активность цитохром-С-оксидазы, увеличивает уровень пирувата, малата, изоцитрата и сукцината. Одновременно он уменьшает гиперпродукцию лактата, снижает явления некомпенсированного ацидоза и его прооксидантного действия. Интенсификация тиотриазолином окислительного углеводного метаболизма приводит к повышению содержимого АТФ на фоне увеличенного запаса АДФ и, что принципиально важно, к снижению уровня АМФ [26].

Тиотриазолин при развитии ишемии, во-первых, содействует утилизации восстановленных пиридиннуклеотидов (НАДН) в малатаспартатном шунте митохондрий, во-вторых, активирует окисление НАДН в лактатдегидрогеназной реакции в цитозоле. Положительно влияя на утилизацию восстановленных форм пиридиннуклеотидов, тиотриазолин значительно тормозит пути образования активных форм кислорода (АФК) и активирует окислительное фосфорилирование с увеличением образования АТФ. Защитное действие тиотриазолина в условиях ишемии реализуется путем активации малатаспартатного «челночного» механизма, который обеспечивает протонами электронно-транспортную цепь. При этом компенсаторное возрастание мощности малатного шунта сопровождается торможением образования из углеводов ацетил-КоА (в пируватдегидрогеназной реакции), что при ишемии влияет на синтез свободных жирных кислот. Активация малатаспартатного механизма под влиянием тиотриазолина содействует не только продукции АТФ, но и торможению патологического синтеза [24, 25].

В ишемизированных клетках и тканях тиотриазолин существенно тормозит процесс накопления свободных аминокислот, увеличивает уровень РНК, активизирует процесс протеинового синтеза, что указывает на иницирование реакций адаптации в клетках, которые обеспечивают перестройку метаболизма в ткани в условиях гипоксии без повышения потребности в кислороде и образования свободных радикалов.

Таким образом, тиотриазолин в условиях ишемии влияет на окислительную продукцию энергии за счет активации малатаспартатного шунта, обеспечивая протонами транспортную цепь, повышая утилизацию восстановленных пиридиннуклеотидов, тормозя образование АФК в биоэнергетических реакциях, снижая патологический синтез липидов и значительно стимулируя адаптивный синтез протеинов.

Антиоксидантное действие тиотриазолина, по мнению ряда авторов, заключается в том, что препарат активирует антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу, содействует более экономному расходу эндогенного антиоксиданта – альфа-токоферола, тормозит образование промежуточных и конечных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов, триенкетон и малонового диальдегида [27]. В последнее время появились публикации об ингибирующем действии тиотриазолина на процессы окислительной модификации белка. Значительная антиоксидантная активность препарата, которая реализуется на инициальных этапах свободно-радикального окисления и постоянно регистрируется при условиях моделирования разных патологических процессов, выявляет наличие в механизме антиоксидантного действия тиотриазолина способности захватывать АФК. Исследованиями *in vitro* было установлено, что тиотриазолин снижает концентрацию таких АФК, как супероксидрадикал (O_2^-) и пероксинитрит (ОМО). Подобное действие тиотриазолина проявляется благодаря наличию в структуре тиольной группы, которая наделяет молекулу высокими восстановительными свойствами и способностью принимать от АФК электроны, при этом сера в тиольной группе переходит от двух- к четырехвалентному состоянию [28].

Тиотриазолин не только захватывает АФК благодаря сильным восстановительным свойствам тиольной группы, но и тормозит главные пути их образования. Прежде всего, тиотриазолин уменьшает образование АФК в митохондриях за счет утилизации восстановленных форм пиридиннуклеотидов и сохранения окислительной продукции энергии, а также влияет на этот процесс в ксантиноксидазной реакции как за счет нормализации обмена адениловых нуклеотидов, так и за счет торможения окисления ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу под действием АФК. Тиотриазолин ограничивает выработку АФК в митохондриях за счет прямого ингибирующего действия на НАДН-оксидазные системы митохондрий и уменьшает активирующее влияние метаболического ацидоза на АФК-образующие системы. Тиотриазолин, снижая гиперпродукцию супер-оксидрадикала и пероксинитрита, предупреждает окислительную модификацию белковых структур

рецепторов, ионных каналов, ферментов, факторов транскрипции и др. [29].

Более эффективным является действие тиотриазолина относительно необратимой модификации сульфгидрильных групп ряда белковых молекул под действием АФК. Так, тиотриазолин тормозит образование в белках необратимых сульфоксидов и сульфоновых групп, которые в дальнейшем легко окисляются, оказывая тормозящее влияние на необратимую окислительную модификацию сульфгидрильных групп цистеиновых фрагментов белковых молекул [25].

Было установлено, что тиотриазолин проявляет антиапоптотическое действие [25]. Свойство тиотриазолина сохранять тиосульфидное равновесие как при прямой конкуренции с сульфгидрильными соединениями за супероксидрадикал и пероксинитрит, так и при условиях активизирующего действия на систему глутатионпероксидаза – глутатионредуктаза, содействует сохранению равновесия пары тиоредоксин окисленный – тиоредоксин восстановленный при условиях избытка АФК. Тиотриазолин уменьшает накопление избыточного количества окисленного тиоредоксина, тормозит MAP-киназный каскад проапоптотической системы и тем самым снижает иницирование апоптоза.

Таким образом, в механизме антиоксидантного действия тиотриазолина можно выделить следующее: уменьшая концентрацию АФК (супероксидрадикала и пероксинитрита) как за счет прямого взаимодействия, так и за счет торможения путей их образования, тиотриазолин снижает степень окислительной модификации ряда белковых структур (антиоксидантных ферментов, рецепторов, ферментов энергетических реакций), сохраняет тиосульфидное равновесие в системе, способствует увеличению синтеза факторов (антиоксидантных ферментов, факторов транскрипции, белков транспортной системы), которые повышают резистентность клетки к влиянию экстремальных факторов [30–33].

Оптимальным в лечении дисциркуляторной энцефалопатии представляется применение лекарственного препарата, способного воздействовать сразу на несколько клинических синдромов. Такого эффекта возможно достичь, используя комбинированные препараты с доказанной эффективностью. Одним из них является препарат Тиоцетам

С учетом всего вышеизложенного, представляется актуальным исследование возможностей коррекции проявлений хронической цереброваскулярной недостаточности с помощью препарата Тиоцетам.

Целью настоящей наблюдательной программы было оценить эффективность препарата Тиоцетам при очаговых неврологических, умеренных когнитивных, астенических и эмоциональных расстройствах, сопровождающих хроническое органическое заболевание центральной нервной системы – дисциркуляторную энцефалопатию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В программе приняли участие 50 пациентов (24 мужчины и 26 женщин) с достоверным диагнозом хронической ишемии головного мозга 1–2-й стадии, ведущим клиническим синдромом у которых был синдром умеренных когнитивных расстройств. Возраст исследуемой популяции составил от 51 до 80 лет ($64,26 \pm 8,27$ года). Основными критериями участия были следующие: мужчины или женщины в возрасте от 50 до 80 лет, достоверный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии, наличие умеренного когнитивного расстройства, балл по Монреальской шкале когнитивной дисфункции – от 20 до 26 баллов, наличие астенического состояния на момент включения в исследование, в соответствии с диагностическими критериями, на включении пациент должен быть стабилен по клиническому, неврологическому или гемодинамическому статусу в течение 28 дней. Основными критериями исключения были: когнитивное расстройство (деменция), влияющее на возможность участия в программе, тяжелая степень инвалидизации (неспособность к самостоятельному передвижению, проблемы в самообслуживании), тяжелая депрессия/тревога, требующая консультации психиатра, повышенная чувствительность к Тиоцетаму или его компонентам, прием любых других препаратов, обладающих способностью влиять на астению, тревогу/депрессию и когнитивную функцию, за исключением используемых для терапии основного заболевания. Период наблюдения за пациентами составил 60 ± 3 дня. Количество визитов – 3, при этом визит селекции и визит 1 проводились в один день. На визите селекции пациента проводилась оценка психического статуса по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (MoCA test) для выявления умеренного когнитивного снижения и исключения пациентов с деменцией, оценка степени выраженности депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии. На визите 1, который проводился в один день с визитом селекции, пациент заполнял субъективную шкалу утомляемости (MIF-20), визуальную аналоговую шкалу утомляемости, субъективный опросник неврологических расстройств и европейский опросник качества жизни (EQ5D). Также на визите 1 включенному в программу пациенту назначался Тиоцетам – по 2 таблетки три раза в день – за 30 мин до еды. На визите 2, который проводился через две недели после включения в программу, оценивались жизненно важные функции, а также побочное действие препарата. На визите 3 проводилась заключительная оценка пациента по тем же шкалам, что и на визите 1.

Все пациенты имели широкий набор сосудистых факторов риска: 43 пациента имели диагноз артериальной гипертензии, у 27 пациентов была достоверная дислипидемия, большинство получали статины, 7 страдали от сахарного диабета 2-го типа, нарушения ритма сердца как постоянного, так и пароксизмального характера были у 7 пациентов, курило 17 больных, инсульт в анамнезе был у 3 пациентов. Кроме того, у многих больных отмечено сочетание двух и более факторов риска. Средний показатель выраженности когнитивных расстройств по шкале MoCA

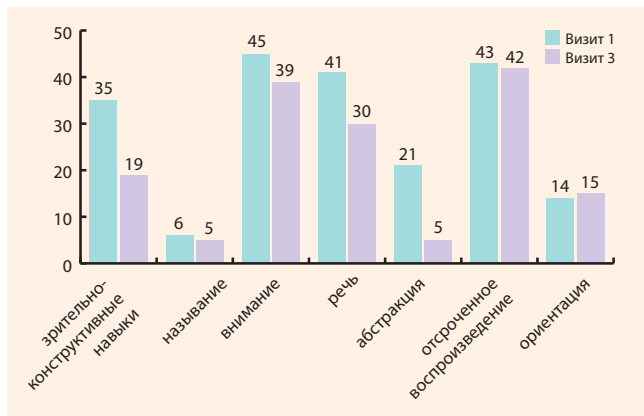
на момент начала лечения составил $22,84 \pm 1,63$ (20–26 баллов). Статистически значимых различий по выраженности когнитивных расстройств между мужчинами и женщинами не было: у мужчин средний балл составил $23,03 \pm 1,52$, у женщин – $22,98 \pm 1,76$ ($p = 0,71$). Степень выраженности эмоциональных расстройств по ГШ на визите 1 составила $15,38 \pm 5,06$ балла (6–30 баллов), при этом средний балл по подшкале депрессии был $7,74 \pm 2,65$ балла (3–14), а по подшкале тревоги – $7,74 \pm 3,31$ балла (2–16). Средний балл по модифицированной шкале астении был $75,64 \pm 9,26$ балла (48–95), что соответствовало выраженной астении. При оценке качества жизни по европейскому опроснику EQ5D на включении в исследование 68,0% пациентов испытывали проблемы с мобильностью, 54,0% имели сложности с самообслуживанием, 94,0% не могли в полной мере справляться с повседневной деятельностью, у 82,0% отмечался болевой синдром или дискомфорт, 86,0% жаловались на тревогу или депрессию, 100,0% не почувствовали улучшения своего состояния за последние 12 мес. и медиана общего уровня здоровья составила 40,0%. Однако следует отметить, что, несмотря на низкие показатели качества жизни в исследуемой популяции, практически все ответы соответствовали умеренным нарушениям показателей по опроснику EQ5D.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета SPSS 14.0. Равномерность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. С учетом неравномерности распределения большинства переменных для количественных переменных использовались непараметрические коэффициенты Вилкоксона, Кендела (для внутригруппового анализа) и Манна – Уитни (для межгруппового анализа). Для дихотомических переменных использовался анализ с

Таблица. Динамика показателей по шкале МОСА

Показатель (сфера)	Визит 1 медиана (25, 75 процентили)	Визит 3 медиана (25, 75 процентили)	p
Общий балл	23,00 (21,00, 25,00)	26,00 (24,00, 27,00)	$p < 0,001$
Зрительно-конструктивные/ исполнительные навыки	4,0 (3,00, 5,00)	5,0 (4,00, 5,00)	$p < 0,001$
Называние	3,00 (3,00, 3,00)	3,0 (3,00, 3,00)	$p = 0,257$
Внимание	4,00 (3,00, 5,00)	5,00 (4,00, 5,50)	$p = 0,001$
Речь	2,00 (1,00, 2,00)	2,00 (2,00, 3,00)	$p < 0,000$
Абстракция	2,00 (1,00, 2,00)	2,00 (2,00, 2,00)	$p < 0,000$
Отсроченное воспроизведение (память)	3,50 (2,75, 4,00)	4,0 (3,00, 4,00)	$p = 0,038$
Ориентация	6,00 (5,00, 6,00)	6,00 (5,00, 6,00)	$p = 0,414$

Рисунок 1. Изменение количества пациентов, имеющих когнитивные нарушения в какой-либо когнитивной сфере на фоне лечения тиоцетамом

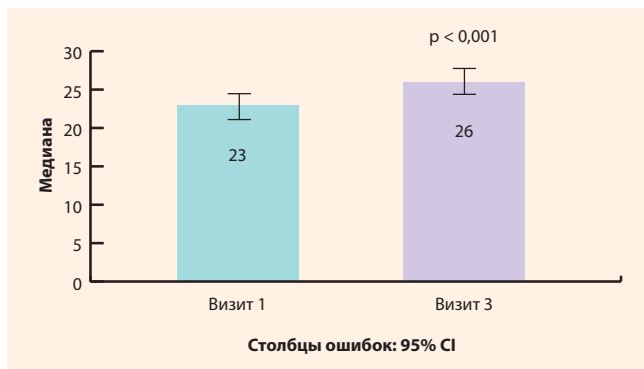


применением таблиц 2 × 2. Сила связи оценивалась с помощью корреляционного анализа, выполненного с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Описательная статистика выполнена с использованием среднего значения исследуемых показателей, их среднеквадратичных отклонений, медиан и 25, и 75 перцентилей. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Практически все пациенты жаловались на снижение памяти, что позволило предположить наличие УКР амнестического типа, в пользу этого свидетельствует невысокий балл (медиана 3,5 балла) по разделу «отсроченное воспроизведение» на визите 1. При анализе других когнитивных сфер следует отметить, что по показателям ориентации, гнозиса и абстрактного мышления медиана балла соответствовала норме (табл.), однако при анализе количества пациентов у которых имелись нарушения со стороны той или иной сферы, было выявлено, что 14 пациентов имели нарушения со стороны сферы ориентации, у 21 имелись нарушения абстрактного мышления, а гнозис был

Рисунок 2. Динамика общего балла по Монреальской шкале когнитивной дисфункции (МОСА)



нарушен у 6 пациентов (рис. 1). На фоне терапии Тиоцетамом выявлено статистически значимое улучшение большинства показателей (данные приведены в виде: медиана (25 и 75 перцентили)). Степень выраженности когнитивных расстройств по шкале МОСА на визите 1 составила – 23 балла (21,00, 25,00), на визите окончания лечения – 26 баллов (24,00, 27,00) $p < 0,001$ (рис. 2). При детальном анализе той или иной когнитивной сферы было выявлено, что наиболее существенное улучшение отмечено со стороны зрительно-конструктивных/исполнительных навыков – на момент включения пациентов в исследование медиана балла по этой части шкалы МОСА составляла 4,0 балла (3,0, 5,00), через два месяца 5,0 балла (4,0, 5,0) соответственно, $p < 0,001$. Также отмечено достоверное улучшение со стороны сфер внимания, речи, отсроченного воспроизведения/памяти, в остальных сферах статистически значимый результат не был достигнут (табл.).

На момент включения в исследование выраженность астении по шкале MFI 20 составляла 73,5 балла (70,0, 84,0), при максимально возможном количестве – 100 баллов, минимально возможном – 20 баллов. Степень астении по визуальной аналоговой шкале составила 80,0 (25% – 70,0, 75% – 80,0), что говорит в пользу объективности оценки данного состояния, кроме того, между ними выявлена прямая корреляционная связь умеренной силы ($r = 0,335$, $p = 0,017$). На фоне терапии Тиоцетамом через 2 мес. отмечается статистически значимое уменьшение проявлений астении – медиана балла по шкале MFI 20 составила 54,00 (49,0, 61,25) (рис. 3). На визите 3 появляется корреляционная связь средней силы между баллом по шкале астении и баллом по шкале HADS ($r = 0,368$, $p = 0,009$), указывающая на негативное влияние этих показателей друг на друга.

К визиту 3 отмечено достоверное уменьшение выраженности эмоциональных расстройств по госпитальной шкале тревоги и депрессии. На визите 1 медиана балла составила 16,0 балла, что соответствует клинически выраженной тревоге/депрессии, при этом обращает на себя внимание достаточно широкий диапазон разброса данного показателя от 11,0 до 19,0 балла. К визиту 3 показатель выраженности эмоциональных расстройств по шкале HADS статистически значимо уменьшается ($p < 0,0001$), медиана составляет 10,0 балла, что соответствует субкли-

Рисунок 3. Динамика общего балла по модифицированной шкале астении (MFI)

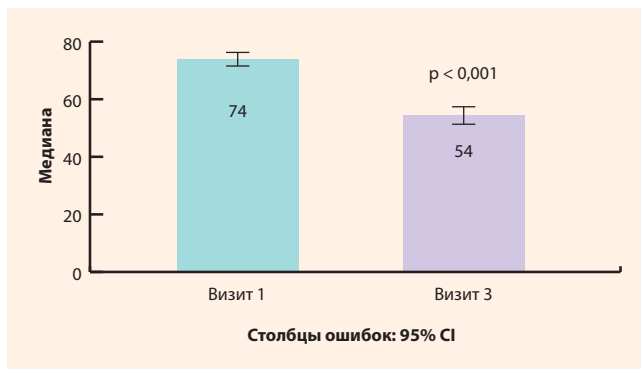


Рисунок 4. Динамика балла по шкале тревоги и депрессии (HADS)

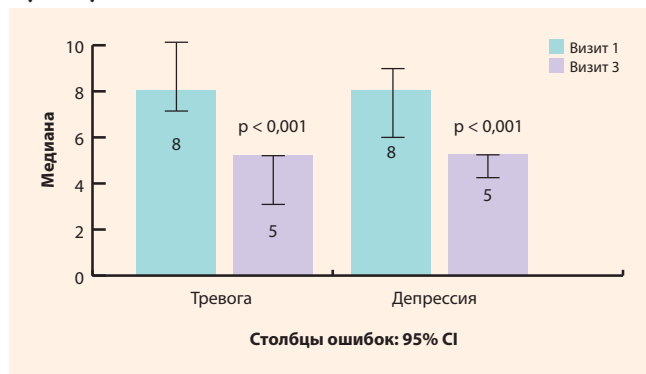
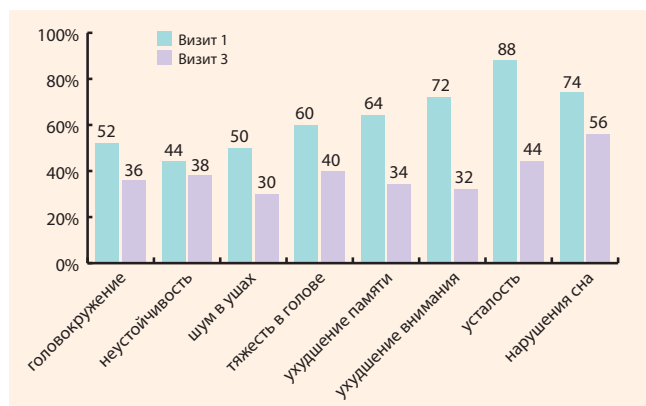


Рисунок 5. Динамика жалоб пациентов



нически выраженной тревоге/депрессии, а разброс от 7,0 балла – 25% до 13,0 балла – 75%. При детальном анализе эмоциональных нарушений выявлено, что на визите 1 в исследуемой популяции выраженность и тревоги и депрессии была приблизительно одинаковая – медиана балла для обоих состояний составила 8,0. К визиту 3 отмечается статистически значимое уменьшение как тревоги, так и депрессии, медиана балла для обоих состояний также составила 5,0 (рис. 4).

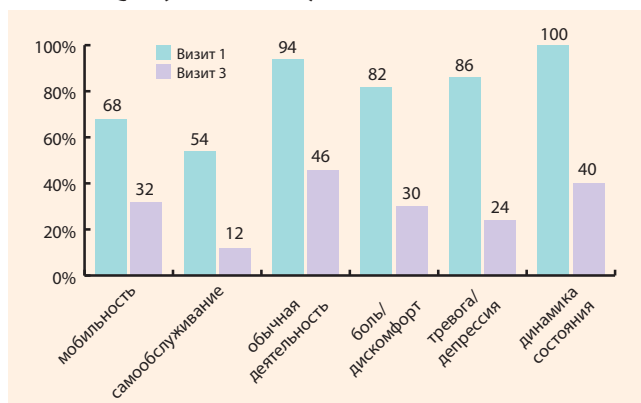
Субъективный опросник неврологических расстройств представляет из себя набор визуально-аналоговых шкал с градацией от 0 до 10, где 0 соответствует отсутствию жалоб, а 10 – максимально выраженным жалобам. Оценивались следующие субъективные клинические проявления: головокружение, неустойчивость при ходьбе, шум в ушах, тяжесть в голове, память, внимание, утомляемость и сон. Данные по динамике субъективных жалоб – процент пациентов, у которых интенсивность тех или иных жалоб по визуально-аналоговым шкалам была от 6 до 10, что соответствовало клинически значимым жалобам, представлены на рисунке 5. На фоне терапии Тиоцетамом отмечается существенное уменьшение количества пациентов с выраженными жалобами. В особенности благоприятное влияние препарата проявляется в отношении шума в ушах – одного из наиболее стойких и трудно курабельных симптомов,

тяжести в голове – жалобы, которую больные с хронической ишемией головного мозга предъявляют очень часто. Также пациенты реже стали жаловаться на выраженные нарушения памяти и внимания, кроме того, значительно уменьшилась усталость. Такие показатели, как головокружение, шаткость при ходьбе и сон, тоже имели тенденцию к регрессу и стабилизации, но статистически не значимо.

На фоне терапии Тиоцетамом отмечено отчетливое улучшение качества жизни пациентов (рис. 6). Достоверно нарастает количество пациентов, у которых увеличивается мобильность, самообслуживание, обычная деятельность, уменьшается выраженность болевого синдрома, тревоги и депрессии. Также общий уровень здоровья, оцениваемый по визуальной аналоговой шкале, входящей в состав европейского опросника качества жизни, статистически значимо нарастает к визиту 3, медиана на визите 1 составляет 40%, на визите 3 – 60% ($p < 0,001$). Выявленные корреляционные связи указывают на то, что астения негативно влияет на общий уровень здоровья, оцениваемый пациентами самостоятельно на визите 1 ($r = -0,49$ $p = 0,000$), на визите 3 эта связь утрачивается, что возможно свидетельствует в пользу благоприятного влияния терапии Тиоцетамом. В то же время появляется обратная корреляционная связь средней интенсивности между баллом по шкале HADS и общим качеством жизни по визуальной аналоговой шкале EQ5D ($r = -0,5$ $p = 0,000$), что, скорее всего, указывает на существенное влияние эмоционального состояния, на качество жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга и УКР.

Таким образом, на фоне терапии Тиоцетамом отмечается достоверное улучшение большинства показателей у пациентов с хронической ишемией головного мозга 1–2-й стадии, ведущими клиническими синдромами которой являлись умеренные когнитивные расстройства, астения и эмоциональные нарушения. На это указывает статистически значимое нарастание баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, модифицированной шкале астении и госпитальной шкале тревоги и депрессии. Косвенным указанием на эффективность Тиоцетама могут служить показатели качества жизни, улучшение которых

Рисунок 6. Динамика показателей качества жизни по шкале EQ5D (% пациентов)



также отмечено на фоне проводимой терапии. Похожие результаты были выявлены в исследовании Л.А. Дзяк и А.Г. Сирко (2007), авторы выявили улучшение нейропсихологического статуса и показателей биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии [34]. Однако в указанном исследовании применялась внутривенная форма Тиоцетама. Наши данные показывают, что таблетированная форма также обладает эффективным терапевтическим потенциалом в отношении ведущих клинических синдромов, входящих в структуру хронической ишемии головного мозга. Уменьшение астенических проявлений на фоне терапии Тиоцетамом, вероятно, обусловлено входящим в состав препарата пирацетамом. В одной из последних работ Н.А. Антоновой и коллег (2014) оценивалось влияние внутривенной формы Тиоцетама на астенические и эмоциональные расстройства у пациентов, перенесших ишемический каротидный инсульт в позднем восстановительном периоде. Авторы показали, что у больных, получавших Тиоцетам, отмечалось уменьшение уровня общей астении, общего балла по шкале астении, тревожности и депрессии.

Добавление Тиоцетама в дозе 20 мл в 100 мл физиологического раствора один раз в сутки внутривенно капельно курсом 14 дней повышает эффективность лечения пациентов с инфарктом головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии в позднем восстановительном периоде [35].

Рекомендуя все вышеизложенное, рекомендуем препарат Тиоцетам в комплексной терапии умеренных когнитивных, астенических и эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга, т. к. данный препарат достаточно эффективен, оказывает положительное влияние как на когнитивную, так и на эмоциональную сферы. Учитывая результаты нашей работы, а также данные предшествующих исследований, очевидно, что наибольшей эффективностью у пациентов с хронической ишемией головного мозга могла бы быть т. н. ступенчатая терапия, где назначению таблетированной формы предшествует внутривенное введение Тиоцетама. Кроме того, Тиоцетам обладает небольшим спектром побочных реакций и хорошо переносится пациентами.



ЛИТЕРАТУРА

- Сборник среднесекторских показателей деятельности медицинских организаций ДЗМ за 2013-2014 гг.
- Никифоров А.С., Гусев Е.И. Частная неврология. М.: «ГОЭТАР-Медиа», 2008, 24.
- Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*, 2009, 338.
- Peuvot J, Schank A, Deleers M, Brasseur R. Piracetam-induced changes to membrane physical properties. A combined approach by ³¹P nuclear magnetic resonance and conformational analysis. *Biochem Pharmacol*, 1995, 50: 1129-1134.
- Fassoulaki A, Kostopaniagiotou G, Kaniaris P, Varonos DD. Piracetam attenuates the changes in the surface potential of the phosphatidylcholine monolayer produced by alcohols. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1985, 36: 47-51.
- Müller WE, Koch S, Scheuer K, Rostock A, Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. *Biochem Pharmacol*, 1997, 53:135-140.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 110-118.
- Eckert GP, Cairns NJ, Müller WE. Piracetam reverses hippocampal membrane alterations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 1999, 106: 757-761.
- Müller WE, Eckert GP, Eckert A. Piracetam: Novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry*, 1999, 32 (1): 2-9.
- Müller WE. Age related quantitative and qualitative receptor changes and pharmacological reactivity. In: Racagni G, Mendlewicz J, Eds. Treatment of age-related cognitive dysfunction: Pharmacological and clinical evaluation. Int Acad Biomed Drug Res. Basel: Karger 1992, 2: 35-40.
- Valzelli L, Bernasconi S, Sala A. Piracetam activity may differ according to the age of the recipient mouse. *Int Pharmacopsychiatry*, 1980, 15: 150-156.
- Olpe H-R, Steinmann MW. The activating action of vincamine, piracetam and hydergine on the activity of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Behav Neural Biol*, 1981, 33: 249-251.
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*, 1993, 47: 217-222.
- Pilch H, Müller WE. Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. *Psychopharmacology*, 1988, 94: 74-78.
- Cohen SA, Müller WE. Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. *Pharmacology*, 1993, 47: 217-222.
- Brandao F, Cadete-Leite A, Andrade JP, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Piracetam promotes mossy fiber synaptic reorganization in rats withdrawn from alcohol. *Alcohol*, 1996, 13: 239-249.
- Mondadori C, Schmutz M. Synergistic effects of oxiracetam and piracetam in combination with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 1986, 74(Suppl 109): 113-116
- Paula-Barbosa MM, Brandao F, Pinho MC, Andrade JP, Madeira MD, Cadete-Leite A. The effects of piracetam on lipofuscin of the rat cerebellar and hippocampal neurons after long-term alcohol treatment and withdrawal: A quantitative study. *Alcohol Clin Exp Res*, 1991, 15: 834-838.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, Von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 110-118.
- Reuse-Blom S. Microcirculation of the pial vessels in the rabbit. *Acta Cardiol*, 1979, 34: 35-36.
- Herrschaft H. The effect of piracetam on global and regional cerebral blood flow in acute cerebral ischemia of man. *Med Klin*, 1978, 73:195-202.
- Sato M, Heiss WD. Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats. *Arzneimittelforschung*, 1985, 35:790-792.
- Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, Ferris SH, Kurz A, Winblad B. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: A meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002, 13:217-224.
- Салеган И.Д. Экспер. и клин. фармакол. 2002. 2. 35-37.
- Тиотриазолин И.А., Мазур Н.А., Волошин И.С. и др. Львов: Наутилус, 2005. 156 с.
- Беленічев ІФ, Стець ВЕ, Мазур ІА. *Експер. фізіол. та біохімія*, 2002, 1: 7-11.
- Беленічев ІФ, Кучеренко ЛІ, Мазур ІА. *Експер. фізіол. та біохімія*, 2002, 12: 24-29.
- Беленічев ІФ, Губський ЮІ, Левицький ЄЛ. *Совр. пробл. Токсикол*, 2002, 3: 24-31.
- Беленічев ІФ, Коваленко СІ, Дунаев ВВ. *Ліки*, 2002, 1: 25-30.
- Визир А.Д. и соавт. Тиотриазолин – создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. ст. Запоріжжя, 2002. Вип. VIII. 3-11.
- Бибик В.В., Болгов Д.М. Тиотриазолин: фармакологія і фармакотерапія. *Укр. мед. Альманах*, 2000, 4: 226-229.
- Дунаев В.В. и соавт. Фармако-биохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*: зб. наук. ст. Запоріжжя, 2002. Вип. VIII. 73-81.
- Болгов Д.М. Вплив тиотриазоліну на перебігівально радикальних реакцій у структурах мозку шурів з компресійною травмою. *Ліки*, 2001, 5-6: 18-23.
- Дзяк Л.А., Сирко А.Г. Дозозависимая эффективность Тиоцетама в лечении дисциркуляторной энцефалопатии II стадии вследствие атеросклероза сосудов головного мозга. *Международный неврологический журнал*, 5(15), 2007.
- Антонова Н.А., Чижова К.Е., Шоломов И.И., Применение препарата Тиоцетам у пациентов, перенесших инфаркт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии. *Неврологический вестник*, 2014, XLVI, вып. 1: 86-88.