

**Н. В. Карбань, Е. П. Луханина, Н. В. Карасевич, В. В. Гаркавенко,
А. В. Гудзенко, Н. М. Березецкая**

Институт геронтологии АМН Украины (Киев);

Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАНУ (Киев)

РОЛЬ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ (ЭНЦЕФАБОЛ) В КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее нейрогенеративное заболевание центральной нервной системы, ведущими клиническими симптомами которого являются нарушения пластичности двигательного акта (акинезия, ригидность, тремор), к которым впоследствии присоединяются постуральные, когнитивные и вегетативные расстройства [1, 2]. Болезнь Паркинсона относят к болезням нейромедиаторного обмена [3]. Специфической биохимической особенностью заболевания является недостаточность продукции дофамина (ДА) в базальных ганглиях, развитие дофадефицитного нейротрансмиссерного дисбаланса с формированием сложных нарушений в медиаторных системах мозга. Решающим, однако, является не абсолютное значение содержания дофамина, серотонина, ацетилхолина и других медиаторов, а их соотношение в тех или иных отделах мозга. При этом роль «запускающего» фактора играет дегенерация нигральных нейронов, которая сопровождается падением содержания в мозге ДА [4].

Двигательные экстрапирамидные расстройства при БП нередко сочетаются с различными нейропсихологическими нарушениями [37].

Совокупность эмоциональных (депрессия), мнестических, интеллектуальных и так называемых нейродинамических (брадифрения, брадилалия, снижение умственной работоспособности) нарушений складывается в характерный нейропсихологический синдром, типичный для данного заболевания и способный оказывать существенное влияние на социальную адаптацию этих больных [5].

Выявление лимитирующих звеньев регуляции когнитивных процессов позволяет наметить путь к их нейропсихологической и медикаментозной коррекции, что в значительной степени может улучшить качество жизни больных.

Наряду с базисной терапией специфическими противопаркинсоническими препаратами существенное влияние на клиническую симптоматику, течение заболевания, степень инвалидизации и социальную активность больных могут оказывать лекарственные средства с ноотропным действием.

Механизмы действия различных ноотропных средств весьма неоднозначны, а применение этого класса препаратов повышает устойчивость структур ЦНС к повреждающим воздействиям, улучшает память и способность к обучению. Крайне важным является нормализация взаимодействия корковых структур с подкорковыми отделами мозга, которое лежит в основе патогенеза ряда неврологических расстройств (например, при некоторых вариантах сосудистой деменции). На фоне применения ноотропных средств повышается способность к восстановлению при различных по характеру повреждениях ЦНС [25, 32, 36].

Одним из препаратов этой группы является энцефабол (пиритинол, пиридитол, енербол), представляющий две молекулы витамина В₆, связанные дисульфидным мостиком. Однако этот препарат не обладает какими-либо свойствами, сходными со свойствами витамина В₆ [6, 7].

Место энцефабола среди современных ноотропных средств не совсем обычно. Энцефабол относится к препаратам смешанного типа, обладающим нейротропным и антиоксидантным действием. Антиоксидантный эффект является одним из ведущих (но далеко не единственным) в спектре фармакологической активности энцефабола, а по влиянию на интеллектуально-мнестические функции препарат приближается к рацетамовым производным (истинным ноотропам). Такое своеобразное действие энцефабола определяет присутствие только этому препарату фармакологические особенности и показания к клиническому применению [8, 33].

Следует подчеркнуть нейростимулирующее действие энцефабола, его эффективность при различных вариантах астенического синдрома (астеновегетативном, астенодепрессивном, астеноипохондрическом) [9]. Препарат повышает общую активность больных, улучшает познавательные функции, концентрацию внимания, умственную работоспособность, эмоционально-волевые характеристики [10]. В меньшей степени энцефабол влияет на динамику развития очаговой неврологической симптоматики (речевые, двигательные нарушения), вероятно, за счёт воздействия не на сам очаг, а на его перифокальную зону, препятствуя прогрессированию очага и способствуя улучшению метаболизма в повреждённых тканях [11]. Под влиянием энцефабола происходит редукция как объективной (нарушения когнитивных функций, концентрации внимания, ослабления работоспособности и памяти), так и субъективной (общая слабость, головокружение, раздражительность, эмоциональная лабильность) симптоматики [9, 10], что существенно повышает психологическую мотивацию больных к проводимому лечению и способствует достижению его эффективности.

Важнейшая сторона действия пиритинола заключается в его влиянии на энергетический метаболизм клетки. Под воздействием пиритинола, проникающего через гематоэнцефалический барьер, происходит усиление транспорта глюкозы и натрия в нейронах, а также замедление обмена фосфатов между нервной тканью и кровью [12], осуществляется накопление фосфатов — важнейшего субстрата энергетического обеспечения в нейронах.

Известно, что нарушение энергообеспечения нейронов (как вследствие ишемического фактора, так и в большей степени в результате свободноради-

кальных повреждений) является ведущей причиной старения мозга и, в частности, развития возрастзависимых нарушений высшей нервной деятельности, памяти, интеллектуально-мнестических функций [13], которые, прогрессируя, служат фундаментом последующего развития различных форм старческих деменций. Энцефабол, препятствуя реализации свободнорадикальных реакций, оказывает не только ноотропное, но и прямое геропротекторное действие в отношении различных структур головного мозга, как в рамках физиологического старения, так и в условиях конкретной патологии, что обуславливает особую роль данного препарата в гериатрической практике [8].

Кроме того, энергетические реакции в нейронах являются одной из главных мишеней воздействия хронического стресса независимо от его природы [14]. В итоге, и стресспротекторные эффекты энцефабола определяются его нейрометаболическим и мембранопротекторным действием на клеточные структуры головного мозга.

Следует полагать, что действие энцефабола в структурно-функциональном плане значительно разнообразнее, чем только влияние на энергообеспечение нейронов. Показано, что энцефабол принимает непосредственное участие в белоксинтетических процессах в нервных клетках, в частности, в процессах биосинтеза информационной РНК [12]. Возможно, данный механизм играет важную роль в реализации мнемоторных эффектов энцефабола, его влиянии на различные виды памяти, а также в улучшении пластических процессов в ЦНС.

Важно отметить, что упомянутые эффекты энцефабола реализуются в первую очередь в лимбико-ретикулярном комплексе. Очевидно, что энцефабол, активируя ретикулярную формацию, существенно повышает функциональную активность головного мозга и является достаточно мощным активатором церебральной нейродинамики [11].

Определённую роль в реализации нейродинамических эффектов энцефабола играет его стимулирующее воздействие на холинергическую нейромедиацию (активация биосинтеза и синаптического высвобождения ацетилхолина), обеспечивающее восходящее активирующее влияние ретикулярной формации на кору головного мозга [11]. Можно полагать, что нейрометаболическое действие энцефабола определяется его сложным, многосторонним эффектом при воздействии на различные звенья обменных процессов в мозге, непосредственно вовлечённые в развитие различных патологических состояний [8].

Результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии свидетельствуют о способности энцефабола увеличивать регионарный мозговой кровоток, особенно в зонах серого вещества головного мозга, которые находятся в условиях гипоперфузии [7, 15].

Н. Hartmann и соавт. [16] в эксперименте выявили, что помимо положительного влияния на ацетилхолинергическую систему, энцефабол способствует восстановлению в головном мозге NMDA-рецепторов, количество которых снижается при старении. Авторы считают, что положительный эффект препарата при старении обусловлен его способностью влиять на нейрональные мембраны.

Имеются также экспериментальные данные, свидетельствующие о влиянии энцефабола на серо-

тонинергическую [17], дофаминергическую [18, 19] и ГАМК-ергическую [20] системы. Кроме этого, энцефабол ингибирует бензодиазепиновые рецепторы, связанные с постсинаптическими ГАМК-рецепторами. Попытки использования препарата в качестве противопаркинсонического средства оказались безуспешными [10, 11], хотя отмечено значительное улучшение в эмоциональной и когнитивной сферах у больных с экстрапирамидными заболеваниями [10].

Энцефабол относится к ноотропным препаратам, вызывающим нейропротективный эффект в условиях экспериментальной ишемии и отёка головного мозга [21, 22, 23]. Положительный эффект связан с его способностью стабилизировать клеточные мембраны нейронов [24]. Ещё одним объяснением положительного нейропротективного действия этого препарата может быть его подтверждённая экспериментально способность снижать количество свободных радикалов. В исследовании, проведенном А. Pavlik и J. Pilar [23] уменьшение количества свободных радикалов было объективизировано данными магнитно-резонансной спектроскопии.

При всех известных клинических показаниях применение энцефабола вполне соответствует понятию «патогенетическая терапия», т. к. его воздействие направлено не на устранение тех или иных симптомов, а прежде всего на коррекцию основных звеньев патогенеза многочисленных неврологических и психических заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма в тканях мозга [25]. Нейрометаболическое действие энцефабола определяется его сложным, многосторонним эффектом при воздействии на различные звенья обменных процессов в мозге, непосредственно вовлечённые в развитие патологических состояний. Минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия у энцефабола предоставляет возможность его широкого применения в рамках комплексной терапии.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность курсового применения пиритинола (энцефабола) как патогенетически значимого регулятора когнитивных нарушений у больных БП на фоне базисной терапии заболевания.

Было обследовано 30 больных БП в возрасте 49—74 лет (средний возраст $61,5 \pm 1,6$ года) со стадией заболевания 1,5—3,0 (Hoehn, Yahr). Средняя длительность болезни составляла $5,02 \pm 1,6$ лет. Базисная терапия противопаркинсоническими препаратами оставалась неизменной в течение одного месяца до начала курсового приёма энцефабола и на протяжении всего курса приёма препарата.

Курсовое лечение энцефаболом было проведено в условиях стационара Центра паркинсонизма Института геронтологии АМН Украины в режиме дозирования 1 таблетка (200 мг) 3 раза в день в течение 30 дней. Комплексное клиничко-нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование больных БП проводилось до и после курсового приёма энцефабола.

Для объективного исследования степени выраженности основных клинических проявлений БП использовали унифицированную рейтинговую шкалу оценки тяжести болезни Паркинсона — UPDRS (Fahn, Elton, 1987).

Регистрацию электрофизиологических показателей у больных осуществляли в утреннее время, не ранее

чем через 2 часа после приёма противопаркинсонических препаратов. Исследования интегральной ЭЭГ проводили с помощью универсальной компьютерной системы «МБ-Нейрокартограф» (Москва). Запись ЭЭГ осуществлялась от обоих полушарий мозга монополярным методом по Международной системе 10—20 с объединённым референтным электродом на мочках ушей. Спектральный анализ ЭЭГ проводили в отведениях: фронтальные (F_3, F_4), центральные (C_3, C_4), теменные (P_3, P_4) и затылочные (O_1, O_2). Определяли параметры волн в следующих диапазонах: δ (0—4 Гц), θ_1 (4—6 Гц), θ_2 (6—8 Гц), α (8,1—13 Гц), β (13,1—20 Гц). Использовали показатели мощности δ -, θ_1 -, θ_2 -, α -, β -ритмов, а также средней частоты α -ритма.

Потенциал P_{300} , являющийся нейрофизиологическим компонентом когнитивных функций [26], а также условную негативную волну — УНВ (в иностранной литературе — *contingent negative variation, CNV*), отражающую готовность нейрональных структур к осуществлению действия [29, 31], — записывали монополярно от центрального срединного отведения (C_2). Определяли продолжительность УНВ (в мс), площадь негативности, среднюю амплитуду УНВ (в мкВ).

Мнестические функции оценивали с помощью I раздела шкалы UPDRS (нарушения мышления, настроения) и шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE). Суммарная оценка этой шкалы в норме соответствует 30 баллам. Снижение общего оценочного балла ниже 25 свидетельствует о начальных признаках деменции. Для определения объёма кратковременной и отсроченной памяти использовали тест запоминания 10 слов (А. Р. Лурия). Использовали также батарею тестов на лобную дисфункцию (БТЛД) (Dubois B., 1999) как более чувствительный тест в отношении отдельных когнитивных нарушений, таких как концептуализация, беглость речи, динамический праксис. Психоэмоциональное состояние оценивали с помощью шкалы Спилбергера, которая давала возможность анализировать личностную (ЛТ) и ситуационную (СТ) тревожность.

Моторный темп (МТ) в мс определялся посредством компьютерной программы как время между последовательными нажатиями одним и тем же паль-

цем двух клавиш, разнесённых на клавиатуре на расстояние 20 см.

Время простой сенсомоторной реакции оценивалось как интервал между моментом предъявления зрительного сигнала на мониторе компьютера и моментом нажатия пациентом клавиши в ответ на сигнал.

После курсового приёма энцефабола наблюдалась положительная динамика ряда показателей, отражающих выраженность нарушений когнитивных функций у больных БП (табл. 1). Так, отмечено улучшение качества выполнения психологических заданий в батарее тестов на лобную дисфункцию, что выражалось в облегчении выполнения пробы на концептуализацию, улучшении беглости речи, динамического праксиса, простой и усложнённой реакции выбора. Следует отметить, что степень выраженности когнитивных нарушений, измеряемых шкалой БТЛД, у обследованных больных трактовалась как лёгкая ($16,6 \pm 0,34$ баллов), а после курса лечения энцефаболом все показатели лобной дисфункции приблизились к норме ($17,33 \pm 0,20$ баллов), $p < 0,01$.

На фоне лечения наблюдалось значительное улучшение выполнения пробы на запоминание 10 слов (тест Лурия). Отмечена положительная динамика показателя кратковременной памяти ($с 34,5 \pm 1,25$ баллов до $37,2 \pm 1,08$, $p < 0,01$) и особенно — долговременной ($с 7,34 \pm 0,31$ до $41,53 \pm 1,80$ баллов, $p < 0,05$).

Курсовое лечение энцефаболом оказывало благоприятное влияние на эмоциональный статус больных БП. Так, наблюдалось значительное уменьшение выраженности тревожности по данным шкалы Спилбергера. С достоверностью ($p < 0,05$) изменилась после лечения энцефаболом СТ с $45,5 \pm 1,85$ баллов до $40,5 \pm 1,80$ баллов. ЛТ, которая считается более валидной частью шкалы, уменьшилась с $50,5 \pm 1,47$ до $47,9 \pm 1,48$ ($p < 0,05$).

На фоне приёма энцефабола мы не отметили достоверного изменения показателей, отражающих когнитивные нарушения по шкале MMSE (см. табл. 1), а также не определили клинически значимой динамики двигательных нарушений, измеряемых с помощью шкалы UPDRS (табл. 2).

Таблица 1

Динамика психоэмоциональных функций у больных БП на фоне лечения Энцефаболом

Показатели отдельных шкал	До лечения	После лечения	Достоверность сдвига (p)
1. Шкала MMSE, баллы:			
— ориентировка	$9,80 \pm 0,12$	$9,90 \pm 0,06$	$0,37 (p < 0,5)$
— внимание	$4,73 \pm 0,10$	$4,53 \pm 0,17$	$0,28 (p < 0,5)$
— повторение	$2,46 \pm 0,15$	$2,50 \pm 0,16$	$0,7 (p > 0,5)$
— речь	$8,60 \pm 0,13$	$8,66 \pm 0,10$	$0,6 (p > 0,5)$
— суммарный балл MMSE	$28,53 \pm 0,35$	$28,7 \pm 0,33$	$0,64 (p > 0,5)$
2. Шкала лобной дисфункции БТЛД, баллы	$16,6 \pm 0,34$	$17,33 \pm 0,20$	$0,004 (p < 0,01)$
3. Запоминание 10 слов (тест Лурия)			
— кратковременная память	$34,5 \pm 1,25$	$37,2 \pm 1,08$	$0,004 (p < 0,01)$
— долговременная память	$7,34 \pm 0,31$	$41,53 \pm 1,80$	$0,04 (p < 0,05)$
4. Шкала тревожности Спилбергера			
— личностная тревожность (ЛТ)	$50,5 \pm 1,47$	$47,9 \pm 1,48$	$0,03 (p < 0,05)$
— ситуационная тревожность (СТ)	$45,5 \pm 1,85$	$40,5 \pm 1,80$	$0,04 (p < 0,05)$

Таблиця 2

Показатели двигательных нарушений у больных БП на фоне лечения Энцефалом

Клинические показатели	До лечения	После лечения
Шкала UPDRS		
— I часть (мышление, настроение)	1,5 ± 0,24	1,43 ± 0,23
— II часть (повседневная активность)	12,43 ± 0,77	12,20 ± 0,75
— III часть (двигательная активность в фазе "on")	34,70 ± 1,83	34,70 ± 1,85
— Суммарный моторный балл	48,70 ± 2,63	48,40 ± 2,6
— Моторный темп (MT), мс	624,74 ± 26,54	586,36 ± 26,43
— Сенсомоторная реакция (СМР), мс	423,78 ± 14,39	386,49 ± 18,83

Этот факт с наибольшей вероятностью связан с относительно низкой чувствительностью шкалы MMSE в отношении нерезко выраженных когнитивных нарушений, которые были свойственны обследованным нами пациентам. Отсутствие динамики нарушений двигательной активности у пациентов, принимавших энцефалом, совпадает с результатами анализа изменений клинической симптоматики при БП на фоне терапии ноотропами, полученными в других исследованиях [10] и отражающими различия в нейромедиаторных основах формирования когнитивных нарушений у больных БП.

Нейрофизиологическими коррелятами когнитивных функций являются потенциал P₃₀₀ и условная негативная волна. Следует подчеркнуть, что у больных БП латентный период потенциала P₃₀₀ характеризовался большей продолжительностью по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Его средняя величина по всей группе больных БП составляла 352,5 ± 8,5 мс, что превышало (p < 0,05) значение этого показателя в КГ (321,1 ± 9,6 мс). Курсовое лечение энцефалом приводило к уменьшению продолжительности латентности P₃₀₀ на 19,0 ± 4,1 мс (p < 0,001). Особенно выраженные изменения латентного периода P₃₀₀ отмечались у тех больных БП, у которых его величина изначально существенно отличалась от нормальных значений и превышала 350 мс. Таких больных было 11 (37 %). В этой группе больных средний латентный период P₃₀₀ под влиянием энцефала уменьшился на 31,8 ± 7,9 мс (p < 0,01).

У больных БП отмечалось также достоверное снижение средней амплитуды и площади УНВ (p < 0,001), а также уменьшение её продолжительности (p < 0,05) по сравнению с испытуемыми КГ.

После курса лечения энцефалом все исследуемые параметры УНВ (средняя амплитуда, площадь и продолжительность) возросли. Наиболее значительное увеличение УНВ наблюдалось у 19 больных (63 %), у которых эта волна была особенно плохо выражена до лечения энцефалом и имела площадь менее 4 мВ·мс. У этих больных средняя амплитуда УНВ возросла на 2,5 ± 0,5 мкВ (p < 0,001), площадь — на 1,5 ± 0,3 мВ·мс (p < 0,001) и средняя продолжительность — на 32,9 ± 15,6 мс (p < 0,05).

При изучении изменений нейрофизиологических механизмов, определяющих состояние двигательной функции и психической сферы у больных БП, в последние годы широко и успешно используют методику анализа характеристик ЭЭГ. Так, показано, что для БП характерно повышение относительной мощности так называемых медленных колебаний: θ-, а также δ-диапазонов. Такие изменения ЭЭГ коррелируют с нарастанием выраженности основных двигательных симптомов, а также изменениями в когнитивной и эмоционально-личностной сферах [37, 38]. Достаточно информативным является использование методики анализа ЭЭГ-параметров при изучении нейрофизиологических механизмов влияния и эффективности применения антипаркинсонических фармакологических средств. [38, 39].

Таблиця 3

Изменение параметров потенциала P₃₀₀ и условной негативной волны в центральном срединном отведении у больных болезнью Паркинсона в результате курсового лечения Энцефалом

Группы испытуемых	Латентный период P ₃₀₀ , мс	Площадь УНВ, мВ·мс	Средняя амплитуда УНВ, мкВ	Продолжительность УНВ, мс
Вся группа больных (n = 30)				
до лечения	352,5 ± 8,5	3,4 ± 0,3	5,9 ± 0,5	565,7 ± 17,3
после лечения	333,5 ± 7,0 **	4,4 ± 0,3 **	7,4 ± 0,4 *	588,7 ± 15,0
изменение показателя, Δ %	-19,0	+1,0	+1,5	+23,0
Группа больных с явными отклонениями от нормы (n = 19)				
до лечения	401,5 ± 11,3	2,4 ± 0,2	4,3 ± 0,4	547,1 ± 25,4
после лечения	369,6 ± 10,4 *	3,9 ± 0,3 **	6,8 ± 0,4 **	574,2 ± 21,3
изменение показателя, Δ %	-31,9	+1,5	+2,5	+27,1
Контрольная группа практически здоровых испытуемых (n = 18)	321,1 ± 9,6	6,3 ± 0,6	9,5 ± 0,8	620,3 ± 10,2

Примечания: Группу больных с явными отклонениями когнитивных потенциалов от нормы составили пациенты, у которых латентный период P₃₀₀ превышал 350 мс и площадь УНВ была менее 4 мВ·мс; достоверность различий: * — p < 0,01, ** — p < 0,001 (t-тест для попарно связанных вариант).

Таблиця 4

Изменение параметров ЭЭГ на фоне курсового лечения Энцефаболом

Мощность и частота ритмов ЭЭГ	До лечения	После лечения	Достоверность сдвига (p)
δ , мкВ ²	38,68 ± 0,83	34,93 ± 0,63	$p = 0,048 (p < 0,05)$
θ_2 , мкВ ²	35,63 ± 1,85	42,7 ± 2,20	$p = 0,025 (p < 0,05)$
α , мкВ ²	76,17 ± 2,90	80,44 ± 3,05	
θ_1 — Fd, мкВ ²	18,07 ± 0,68	14,9 ± 0,34	$p = 0,038 (p < 0,05)$
α , Гц — Od	10,18 ± 0,03	10,07 ± 0,03	$p = 0,049 (p < 0,05)$
α , Гц — Os	10,23 ± 0,03	10,10 ± 0,03	$p = 0,039 (p < 0,05)$
α , Гц — Ps	10,33 ± 0,03	10,22 ± 0,03	$p = 0,054$
α , Гц — Cs	10,23 ± 0,02	10,14 ± 0,02	$p = 0,052$

Анализ изменений ЭЭГ-ритмов после лечения энцефаболом у обследованных больных БП свидетельствует о значительной индивидуальной вариабельности биоэлектрической активности мозга и определённой положительной тенденции ЭЭГ-сдвигов на фоне приёма препарата, определяемое при анализе всей группы пациентов с БП. Так, позитивные изменения показателей ЭЭГ, совпадающие с достоверной динамикой параметров когнитивных и психоэмоциональных нарушений (БТЛД, проба на запоминание 10 слов, шкала тревожности Спилбергера) отмечена в наших исследованиях у 22 пациентов, т. е. в 73,3 % случаев ($r = 0,45$). Эти результаты дали возможность разделить всех больных, получавших энцефабол, на 3 группы. В 1-ю группу были включены 8 пациентов (26,6 % случаев), у которых выявленные ЭЭГ-изменения были наиболее выраженными. 2-ю группу (14 человек) составили пациенты с умеренно выраженной позитивной динамикой (46,6 % случаев). 3-ю группу (8 пациентов, 26,6 % случаев) составили пациенты без ЭЭГ-признаков динамики биоэлектрической активности мозга на фоне приёма энцефабола.

Так, у пациентов с позитивной динамикой биоэлектрической активности головного мозга наблюдались различные паттерны изменений спектрально-топографических характеристик ЭЭГ. В то же время, можно отметить довольно выраженную тенденцию к определённой направленности изменений для ряда характеристик ЭЭГ. В частности, преобладающими для исследуемой группы пациентов в состоянии покоя или выполнения простейшего психологического задания (счёт в уме) было увеличение мощности α -ритма практически во всех, либо преимущественно в теменных и затылочных отведениях. Наиболее выраженным такой эффект был у пациентов с исходно уплощённым (или десинхронным вариантом) типом ЭЭГ. Увеличивалось также соотношение мощности α -ритма в теменно-затылочных отведениях к величине мощности во фронтально-центральных областях. Мощность в более низкочастотном диапазоне спектра ЭЭГ, прежде всего в δ - и θ_1 -диапазонах, а также в θ_2 -диапазоне преимущественно снижалась. Также преобладал эффект снижения мощности для соотношений θ_1/α и θ_2/α . Частота α -ритма в покое при увеличении мощности α -колебаний чаще снижалась, тогда как в случаях снижения мощности частота, как правило, увеличивалась.

При функциональных пробах, которые проводились на фоне ЭЭГ-исследования, частота α -ритма увеличивалась, причём наличие позитивных сдвигов у части пациентов сопровождалось увеличением диапазона изменений частоты. Наиболее чётко и полно указанные сдвиги ЭЭГ были представлены в первой группе пациентов с наиболее выраженным позитивным сдвигом по показателям клиники и экспериментально-психологического тестирования.

По данным усреднённых ЭЭГ-показателей по всей группе ($n = 30$) лечившихся энцефаболом больных БП отмечается позитивная динамика в отдельных частотных диапазонах и различных регионах мозга (табл. 4).

Комплекс изменений отдельных характеристик ЭЭГ на примере пациентки Г. из первой группы представлен на рисунках 1—3: показатели изменения мощности α -ритма (рис. 1) и частоты α -ритма (рис. 2), изменение соотношения θ_1/α ($p < 0,01$) после курсового лечения энцефаболом (рис. 3).

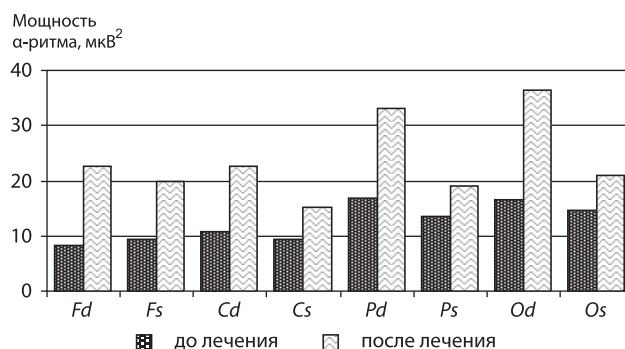


Рис. 1. Динамика ЭЭГ-показателей мощности α -ритма (мкВ²) на фоне курсового лечения энцефаболом у больной Г., 62 лет

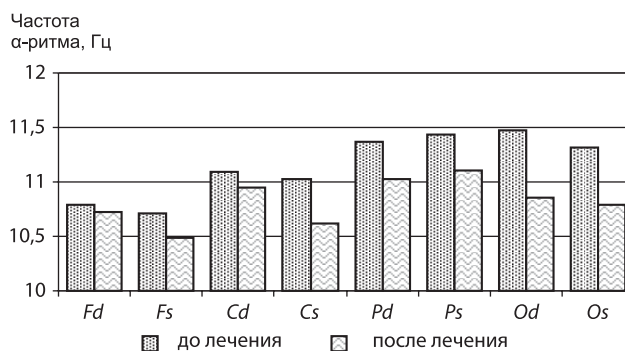


Рис. 2. Изменение частоты α -ритма (Гц) на фоне курсового лечения энцефаболом у больной Г., 62 лет

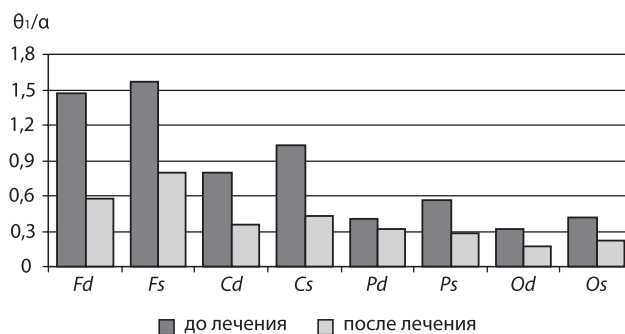


Рис. 3. Динамика изменения соотношения θ_1/α -ритмов на фоне курсового лечения энцефаболом у больной Г., 62 лет

Так, зареєстровано зміну інтегральних показувачів потужності ЕЕГ-ритмів після курсового прийому енцефабола. Це виражалося в зменшенні потужності δ -ритма во всіх ЕЕГ-відведеннях і усередненої по всіх відведеннях при $p = 0,05$. Наблюдалося достовірне ($p = 0,038$) зменшення потужності θ_1 -ритма во фронтальному відведенні правого півшар'я. Зміна потужності в діапазонах θ_2 - і α -ритма проявляло тенденцію к зростанню, переважно в теменних і затылочних відведеннях ($p = 0,025$). Частота α -ритма в більшості відведень знизилася, при цьому статистично достовірним було зменшення частоти в обох затылочних відведеннях ($Od, p = 0,05$ і $Os, p = 0,039$). Достатньо значимим таке зменшення наблюдалося і в центральному і в теменному відведеннях лівого півшар'я ($p = 0,052$ і $0,055$ відповідно).

Полученные клиничко-нейрофизиологические данные, отражающие влияние курсового лечения энцефалом, проведенного на фоне патогенетической противопаркинсонической терапии больных БП, дают основания полагать, что препарат оказывает позитивное действие на функциональную активность головного мозга, улучшает корковую нейродинамику, когнитивные функции и психоэмоциональный статус при этом заболевании. В наших исследованиях показано, что препарат улучшает мнестические функции, биоэлектрическую активность головного мозга, сенсомоторный темп, психоэмоциональный статус больных БП. Полученные результаты, вероятно, обусловлены улучшением потребления кислорода и глюкозы мозгом и, возможно, активацией обмена катехоламинов [8]. Можно полагать, что вызываемая энцефалом активация ретикулярной формации и лимбической системы [9] способствует нормализации регуляторных сдвигов, повышению тонуса коры головного мозга, что, в свою очередь, объясняет повышение общего жизненного тонуса больных БП и ряда показателей деятельности корковых процессов, памяти, концентрированности, уравновешенности, подвижности. Можно полагать, что этот же механизм лежит в основе процесса повышения функциональной активности головного мозга по данным ЭЕГ. В клинических исследованиях эффективности энцефабола показано, что препарат вызывает ЭЕГ-ответ уже через 2 часа после приема, который продолжается более шести часов. Этот эффект состоит из общего понижения амплитуды ритмов во всех частотных полосах и повышения интенсивности доминирующих частот в полосе α - и θ -ритмов, что можно рассматривать как нейрофизиологический коррелят повышения уровня бодрствования в ответ на лечение энцефалом [12].

В наших исследованиях убедительно показано достовірне зменшення латентного періода потенціала P_{300} і достовірне збільшення амплітудних і часових параметрів УНВ. Слід підкреслити, що потенціал P_{300} в мировій літературі розглядається як нейрофизиологический компонент когнитивних функцій [26] і широко використовується для оцінки функціонального стану центральної нервової системи при різних ураженнях головного мозку [27, 28]. УНВ, відома також як Е-хвилина, або хвилина очікування, виникає в період підготовки к дійству і зазвичай використовується для вивчення непрямої моторних функцій [29]. В той же час, в ряду робіт убедительно показана зв'язь УНВ с вищими інтегративними процесами і станом когнитивних функцій [30, 31].

Выявленное в настоящей работе улучшение параметров P_{300} и УНВ после курсового применения энцефабола хорошо соответствует клиническим данным о положительном действии этого препарата на мозговую деятельность. Известно, что одним из важных показаний к назначению энцефабола является деменция [17], при которой препарат улучшает познавательные функции, концентрацию внимания, память, умственную работоспособность, эмоционально-волевые характеристики [8, 11, 32, 33]. Описана особая эффективность этого препарата при различных вариантах астенического синдрома (астеновегетативном, астенодепрессивном, астеноипохондрическом); он значительно облегчает субъективное самочувствие больных, снижая раздражительность и эмоциональную лабильность [9]. На фоне лечения энцефалом отмечено улучшение когнитивных функций и эмоционального состояния у больных с экстрапирамидными заболеваниями [10].

В наших исследованиях показано также отсутствие специфического влияния энцефабола на характерные для БП двигательные нарушения, что совпадает с литературными данными об отсутствии заметной связи между когнитивными нарушениями и кардинальными моторными расстройствами [34, 35]. Отсутствие указанных связей позволяет подтвердить высказанное ранее предположение о том, что механизмы двигательных и когнитивных нарушений при БП различны, и что когнитивные дисфункции, вероятно, опосредованы недофаминергическими системами [36, 37].

Таким образом, полученные в настоящей работе результаты дают основание полагать, что ноотропный препарат энцефабол является перспективным средством улучшения функционального состояния центральной нервной системы у больных болезнью Паркинсона и может применяться в комплексной патогенетической терапии в виде курсового лечения на всех стадиях развития заболевания.

Список литературы

1. Голубев В. Л., Левин Я. И., Вейн А. М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. — М.: Медпресс, 2000. — 416 с.
2. Шток В. Н., Фёдорова Н. В. Лечение паркинсонизма. — М., 1997. — 196 с.
3. Бархатова В. П. Нейротрансмиттерная организация базальных ганглиев // Экстрапирамидные расстройства. — М.: Медпресс-Информ, 2002. — С. 9—14.
4. Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В. и др. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). — М.: Медицина, 2002. — 336 с.
5. Olanow C. W., Tatton W. G. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease // Am. Rev. Neurosci. — 1999. — V. 22. — P. 123—144.
6. Лебедева Н. В. Энцефабол и его аналоги в лечении неврологических заболеваний // Энцефабол: аспекты клинического применения. — М., 2001, С. 27—31.
7. Harrer G. Therapy of the organic brain syndrome. — Current clinics, 1990.
8. Бурчинский С. Г. Современные ноотропные средства // Журнал практического врача. — 1996. — № 5. — С. 42—45.
9. Лебедева Н. В., Кистенев В. А., Козлова Е. Н. и др. Энцефабол в комплексном лечении больных с цереброваскулярными заболеваниями. В кн.: Энцефабол: аспекты клинического применения. — М., 2001. — С. 14—18.
10. Маркова Е. Д., Инсаров Н. Г., Гурская Н. З. и др. Роль энцефабола в лечении экстрапирамидных и мозжечковых синдромов наследственной этиологии. — Там же. — С. 23—26.
11. Петелин Л. С., Шток В. Н., Пигарев В. А. Энцефабол в неврологической клинике. — Там же. — С. 7—11.
12. Доля А. Обзор экспериментальных исследований по энцефалу (пиритинолу). — Там же. — С. 43—48.

13. Старение мозга / Под ред. В. В. Фролькиса. — Л.: Наука, 1991. — 277 с.
14. Пшеничкова М. Г. Стресс: регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям. В кн.: Дизрегуляторная патология. — М., 2002. — С. 307—328.
15. Pearce J. M. S., Wallase M. G., Capildeo R. Methodology of clinical trials in dementia. Part I: Analysis of previous trials. In: *Methods in Clinical Trials in neurology. Vascular and Degenerative Brain Disease* / Ed. by R. Capildeo, J. — M. Orgogozo. London: Stockton Press, 1988. — P. 265—294.
16. Hartmann H., Cohen S. A., Muller W. E. Effects of subchronic administration of piritinol on receptor deficits and phosphatidylinositol metabolism in the brain of the aged mouse // *Neuropharmacology*. — 1993. — V. 32, № 2. — P. 119—125.
17. Дамулин И. В. Использование энцефабала в неврологической практике // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2002. — Т. 102, № 6. — С. 53—56.
18. Lun A., Gruetzmann H., Wustmann C. Effects of pyritinol on the dopaminergic system and behavioral outcome in an animal model of mild chronic postnatal hypoxia // *Biomed. Biochim. Acta*. — 1989. — V. 48, № 2—3. — P. 237—242.
19. Schmidt J. Influence of nootropic drugs on apomorphine-induced stereotyped behaviour in rats // *Ibid.* — 1990. — V. 49, № 1. — P. 133—136.
20. Tursky T. Piritinol and the enzymes of gamma-aminobutyric acid synthesis and degradation // *Physiol. Bohemoslov.* — 1988. — V. 37, № 2. — P. 135—143.
21. Гусев Е. И., Саворцова В. И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001.
22. Peruche B., Ahlemeyer B., Brungs H., Kreigstein J. Cultured neurons for testing antihypoxic drug effects // *J. Pharmacol. Methods*. — 1990. — V. 23, № 1. — P. 63—77.
23. Saletu B., Anderer B., Gruenberger J. EEG brain mapping in gerontopsychopharmacology: on protective properties of piritinol against hypoxic hypoxidosis // *Psychiat. Res.* — 1989. — V. 29, № 3. — P. 387—390.
24. Andreas K. Efficacy of cerebroprotective substances in the management of functional disorders induced by the cytotoxic brain oedema-producing substance hexachlorophene // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 1993. — V. 347, № 1. — P. 79—83.
25. *Psychopharmacotherapy in the Elderly* / Ed. by M. Bergener & M. Tropper. — N. Y.: Springer, 1993. — 460 p.
26. Iijima M., Osawa M., Miyazaki A., Tei H. Topographic mapping of P300 and frontal cognitive function in Parkinson's disease // *Behavioral neurology*. — 2000. — V. 12, № 3. — P. 143—148.
27. Alonso-Prieto E., Palmero-Soler E., Cuspeda-Bravo E. et al. Cognitive diagnosis of cerebrovascular disease by event-related potentials: anatomical sources that generate P300 // *Revista de Neurologia*. — 2004. — V. 38, № 3. — P. 229—233.
28. Aotsuka A., Weate S. J., Drake M. E. Jr., Paulson G. W. Event-related potentials in Parkinson's disease // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* — 1996. — V. 36, № 4. — P. 215—220.
29. Садеков Р. А., Вендрова М. И. Моторная асимметрия и межполушарные взаимоотношения при болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2004. — Т. 104, № 1. — С. 42—46.
30. Луханина Е. П., Карабань И. Н., Буренок Ю. А. и др. Две фазы условной негативной волны у человека: связь с двигательными и ментальными функциями // *Российский физиол. журнал им. И. М. Сеченова*. — 2005. — Т. 91, № 4. — С. 364—373.
31. Deecke L. Clinical neurophysiology of Parkinson's disease Bereitschaftspotential and contingent negative variation // *Adv. Neurol.* — 2001. — V. 86. — P. 257—271.
32. Зыков В. П., Бегашева О. И. Когнитивные нарушения у больных с тиком и синдромом Туретта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. — 2003. — Т. 103, № 11. — С. 10—14.
33. Heiss W. D., Kessler R., Mielke B., Szellies B., Herholz K. Long-term effects of phosphatidylserin, pyritinol, and cognitive training in Alzheimer's disease. A neuropsychological, EEG, and PET investigation // *Dementia*. — 1994. — V. 5, № 2. — P. 88—98.
34. Muslimovic D., Post B., Speelman J. D., Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease // *Neurology*. — 2005. — V. 65, № 8. — P. 1239—1245.
35. Cooper J. A., Sagar H. J., Jordan N. et al. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability // *Brain*. — 1991. — V. 114, Pt5. — P. 2095—2122.
36. Levy G., Tang M. X., Cote L. J. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age // *Neurology*. — 2000. — V. 55, № 4. — P. 539—544.
37. Гаркавенко В. В., Бачинская Н. Ю., Карабань И. Н. Связь между параметрами ЭЭГ-активности и личностными особенностями при болезни Паркинсона // *Нейрофизиология*. — 2000. — Т. 32, № 6. — С. 456—462.
38. Soikkeli R., Partanen J., Soininen H. Slowing of EEG in Parkinson's disease // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1991. — V. 79, № 3. — P. 159—165.

Надійшла до редакції 12.02.2007 р.

**М. В. Карабань, О. П. Луханина, Н. В. Карасевич,
В. В. Гаркавенко, Г. В. Гудзенко, Н. М. Березецька**

Роль ноотропних препаратів (Енцефабол) у комплексній патогенетичній терапії хвороби Паркінсона

*Інститут геронтології АМН України (Київ);
Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України
(Київ)*

Мета роботи — клініко-нейрофізіологічний аналіз ефективності курсового призначення пиритинолу (енцефабол) як патогенетично значущого регулятора когнітивних порушень у хворих на хворобу Паркінсона на фоні базисної терапії за хворювання.

Обстежено 30 хворих на хворобу Паркінсона в віці 49—74 роки із стадією захворювання 1,5—3,0 (Hoehn, Yahr), середня тривалість хвороби 5,02 ± 1,6 року. Показано позитивну дію Енцефаболу на функціональну активність головного мозку, коркову нейродинаміку, когнітивні функції та психоемційний статус у хворих на ХП.

Енцефабол може застосовуватися в комплексній патогенетичній терапії ХП як курсове лікування на всіх стадіях розвитку захворювання.

**N. V. Karaban, E. P. Lukhanina, N. V. Karasevych,
V. V. Garkavenko, A. V. Gudzenko, N. M. Berezets'ka**

Role of the nootropic drugs (Encephabol) in complex pathogenetic therapy of Parkinson's disease

*Institute of Gerontology of the AMS of Ukraine (Kyiv);
Institute of Physiology named after A. A. Bogomolets
of the NAS of Ukraine (Kyiv)*

This study aimed to evaluate the effectiveness of the course use of pyritinol (Encephabol), as a pathogenetically essential cognitive impairment regulator, in patients with Parkinson's disease (PD) against basis therapy background. 30 patients in the age range 49—74 years (mean age 61.5 ± 1.6 years) PD stage 1.5—3.0 (Hoehn, Yahr) and disease duration 5.02 ± 1.6 years. Prior to and after course treatment with Encephabol (200 mg three times daily for 25 days), the following assessments have been done: quantitative analysis of motor disorder pronouncement according to the UPDRS scale, motor rhythm monitoring, cognitive potential P₃₀₀ and conditional negative variation (CNV) recording, EEG-topographic mapping of the brain, and evaluation of mnesic functions by MMSE scale, in test battery for lobe dysfunction and memorizing 10 words.

The results obtained showed that Encephabol had a positive influence on the brain functional activity, it improved the cortical neurodynamics, the sensorimotor tempo, the cognitive functions and the psycho-emotional status of PD patients, thus allowing to recommend its use at all stages of disease progression for improving non-motoric PD symptoms, including cognitive dysfunction and 10 words memorization test.