

9. Незнамов Г. Г., Телешова Е. С., Сюняков С. А. и др. Результаты клинического исследования нового пептидного препарата Ноопепт у больных с психоорганическими расстройствами // Психиат. психофармакотер. — 2007. — № 2. — С. 48—53.

10. Островская Р. У., Гудашева Т. А., Воронина Т. А. и др. Оригинальный ноотропный и нейропротективный препарат Ноопепт // Эксп. клин. фармакол. — 2002. — Т. 65, № 5. — С. 66—72.

11. Островская Р. У. Эволюция проблемы нейропротекции // Там же. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 32—37.

12. Романова Г. А., Шакова Ф. М. Дизрегуляция когнитивных функций при локальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс // Нейронауки. Эксп. клин. аспекты. — 2006. — № 3. — С. 10—16.

13. Рыбников В. Ю., Закуцкий Н. Г. Пептидная регуляция функций мозга. — СПб.: Фолиант, 2000. — 40 с.

14. Старение мозга / Под ред. В. В. Фролькиса. — Л.: Наука, 1991. — 277 с.

15. Титова Н. В. Современный взгляд на ноотропную терапию // Рус. мед. журнал. — 2007. — № 24. — С. 1846—1850.

16. Bartus R. T., Dean P. K., Beer T. Cholinergic hypothesis of memory disorders // Science. — 1982. — V. 217. — P.408—417.

17. Edelman H. K., Wei J. Y. The biology of Alzheimer's disease // Mech. Ageing Develop. — 1996. — V. 91. — P. 95—114.

18. Gudasheva T. A., Voronina T. A., Ostrovskaya R. U. et al. Synthesis and anti-amnesic activity of series of N-acylpropyl-containing dipeptides // Eur. J. Med. Chem. — 1996. — V. 31. — P. 151—157.

19. Snyder S. H. Drugs and the Brain. — N. Y.: Sci. Amer. Libr., 1996. — 349 p.

Надійшла до редакції 20.02.2008 р.

С. Г. Бурчинський

Нові підходи до ноотропної фармакотерапії та фармакопрофілактики

*Інститут геронтології АМН України
(м. Київ)*

У статті розглянуто проблему фармакопрофілактики в сучасній медицині та шляхи її вирішення. Обґрунтовано доцільність застосування ноотропних засобів як оптимальних інструментів реалізації фармакотерапевтичної та фармакопрофілактичної стратегії в неврології. З цієї точки зору особливу увагу приділено можливостям нового класу лікарських засобів — нейропептидів і, зокрема, препарату Ноопепт. Розглянуті механізми дії та результати клінічного застосування Ноопепту, проаналізовані його переваги та перспективи як інноваційного препарату, що поєднує властивості ноотропа і нейропротектора.

S. G. Burchinsky

New approaches in nootropic pharmacotherapy and pharmacoprophylaxy

*Institute of Gerontology of the AMS of Ukraine
(Kyiv)*

In the present paper a problem of pharmacoprophylaxy in modern medicine and ways of its decision has been looked. Expediency of use of nootropic drugs as an optimal instrument to realization of pharmacotherapeutic and pharmacoprophylactic strategies in neurology has been grounded. Based on this point of view, a main attention paid to possibilities of new class of drugs — neuropeptides, and, particularly, drug Noopept. Mechanisms of action and results of clinical research of Noopept have been looked, its advantages and perspectives as innovative drug with combined nootropic and neuroprotective properties have been analyzed.

УДК 616.89-008.45-053.5: 616-089.5-031.81

У. А. Фесенко, канд. мед. наук, доцент каф. стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицьової хірургії та імплантології Харківський національний медичний університет (м. Харків)

КОГНІТИВНІ ФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ ПІСЛЯ НАРКОЗУ ПРОПОФОЛОМ З ОКСИБУТИРАТОМ НАТРІЮ

Психоушкоджуюча дія загальних анестетиків є однією з післядій наркозу. Багато вчених вважають, що це пов'язано з нейродегенерацією, апоптозом клітин у центральній нервовій системі. Особливо шкідливою є дія препаратів для наркозу на мозок дитини, який інтенсивно розвивається [1, 2].

Вивчення тривалості когнітивних дисфункцій після наркозу, розроблення методів профілактики психоушкоджуючої дії залишаються актуальними та маловивченими аспектами в анестезіології [3].

Метою нашого дослідження було вивчення стану когнітивних функцій у дітей після загальної анестезії пропофолом з оксибутиратом натрію та оцінка ефективності пірацетаму у профілактиці психоушкоджуючої дії наркозу.

Обстежено 46 дітей віком від 7 до 17 років (табл. 1), яким проведені планові щелепно-лицьові операції в умовах інтубаційного наркозу пропофолом з оксибутиратом натрію. Премедикацію проведено атропіном та сибазоном. Анальгезія забезпечувалася фентанілом, міоплегія — дитиліном та ардуаном. Дози компонентів наркозу наведені у таблиці 2. Діти поділені на дві групи: експериментальна група — 26 дітей, яким вводився пірацетам внутрішньовенно одноразово наприкінці

наркозу у середній дозі 40 ± 14 мг/кг для профілактики післяопераційних когнітивних дисфункцій; контрольна група — 20 дітей, які не отримували пірацетам.

Таблиця 1

Характеристика груп дітей

Групи (n)	Вік, роки	Маса тіла, кг	Зріст, см
Контрольна (20)	$13,6 \pm 3,5$	$48,8 \pm 14,1$	$154,6 \pm 17,4$
Експериментальна (26)	$13,9 \pm 3,5$	$50,1 \pm 20,5$	$157,2 \pm 19,1$

Таблиця 2

Дози компонентів наркозу

Назва ліків	Дози	
	Контрольна група	Експериментальна група
Атропін, мг/кг	$0,012 \pm 0,004$	$0,014 \pm 0,008$
Сибазон, мг/кг	$0,26 \pm 0,12$	$0,22 \pm 0,1$
Фентаніл, мкг/кг	$8,8 \pm 3,7$	$9,5 \pm 4,7$
Пропофол, мг/кг	$7,1 \pm 2,3$	$6,8 \pm 3,9$
Оксибутират натрію, мг/кг	$99,2 \pm 9,9$	107 ± 48
Дитилін, мг/кг	$4,6 \pm 2,1$	$4,05 \pm 1,44$
Ардуан, мг/кг	$0,08 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,05$

Психометричні показники вивчали за допомогою стандартних тестів до операції та протягом 10 діб післяопераційного періоду. Об'єм пам'яті визначали за допомогою тесту запам'ятовування 10 слів, темп сенсомоторних реакцій — за допомогою таблиць Шульте, розумову працездатність — за методикою Крепеліна [4, 5]. На дослідження отримано дозвіл комітету з питань етики ХНМУ. Статистичну обробку даних проводили на ПК методом варіаційної статистики з використанням пакету програм «Microsoft Excel» та оцінку вірогідності за допомогою критерію Стьюдента.

Об'єм оперативної пам'яті у відсотках від вихідного рівня у дітей експериментальної групи був дещо вищим, ніж у контрольній групі (рис. 1). Найбільше зниження цієї когнітивної функції у дітей контрольної групи відмічалось на п'яту добу після операції. Протягом десяти діб після операції оперативна пам'ять у дітей експериментальної групи відновилася до вихідного рівня, тоді як у дітей контрольної групи залишалася незначно зниженою.

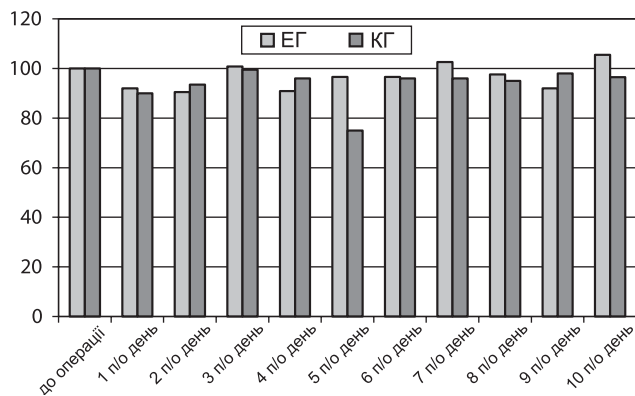


Рис. 1. Об'єм оперативної пам'яті у відсотках від вихідного рівня

Довготривала механічна пам'ять постраждала найбільше серед когнітивних показників (рис. 2). Зниження цієї когнітивної функції було особливо помітним у дітей контрольної групи на п'яту післяопераційну добу (до 40 % від вихідного рівня). Протягом десяти діб після операції довготривала механічна пам'ять не відновилася до вихідного рівня. Серед дітей експериментальної групи зниження довготривалої механічної пам'яті було помірним та відновлення цієї функції до вихідного рівня спостерігалось на сьому добу.

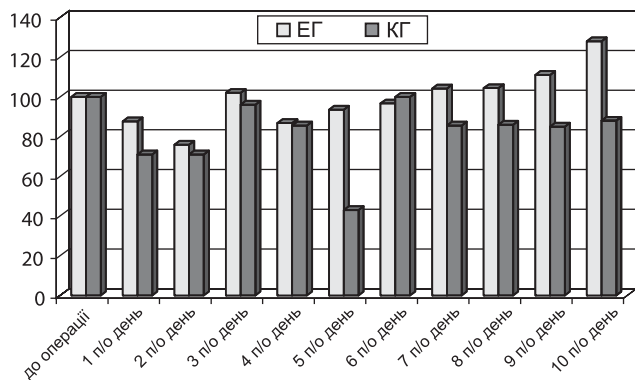


Рис. 2. Довготривала механічна пам'ять у відсотках від вихідного рівня

Порушення асоціативної пам'яті були незначними та відрізнялися між групами невірогідно. Відновлення асоціативної пам'яті помічено протягом перших двох діб після операції в обох групах.

Час, витрачений на відшукування чисел у таблицях Шульте, у дітей контрольної групи знизився протягом перших діб на 30 секунд, після чого зазнав значних коливань протягом десяти діб (рис. 3). В експериментальній групі цей показник залишався на вихідному рівні протягом тижня, далі знизився на 25 секунд.

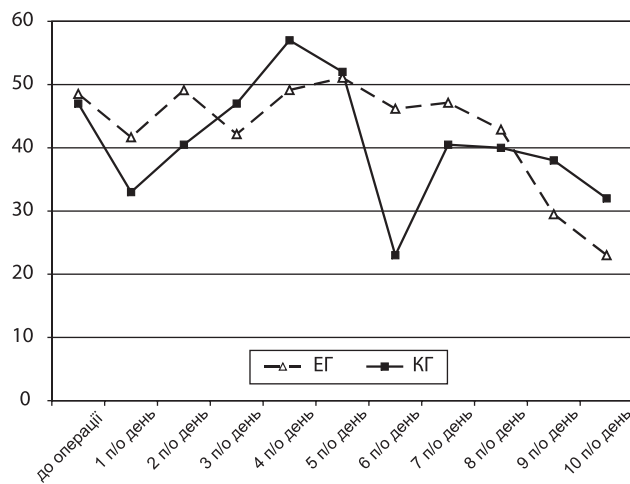


Рис. 3. Час, витрачений дітьми на відшукування чисел у таблиці Шульте (у секундах)

Точність виконання завдань дітьми контрольної групи зазнала зниження на 5—6 добу, далі підвищилася до вихідного рівня. У дітей експериментальної групи цей показник постійно залишався на вихідному рівні (рис. 4).

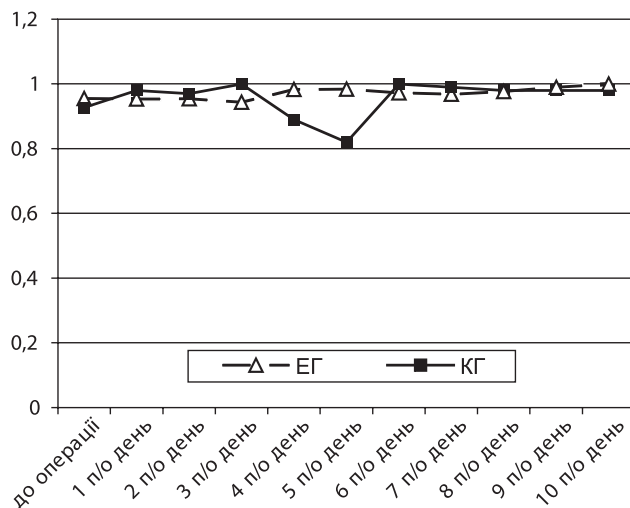


Рис. 4. Точність виконання завдань

Продуктивність розумової праці значно відрізнялася між групами (рис. 5). У дітей контрольної групи помічено значне зниження цього показника, особливо на третю добу. В експериментальній групі продуктивність розумової праці була значно вищою, ніж у контрольній групі.

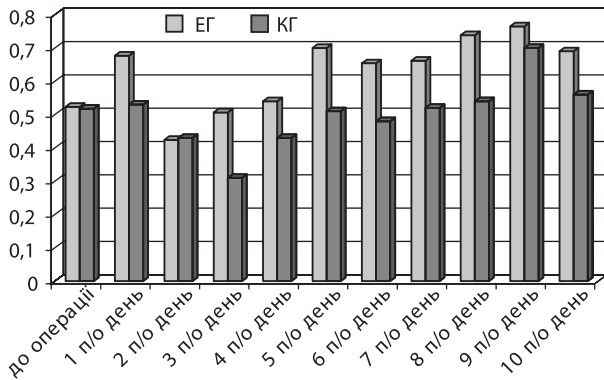


Рис. 5. Продуктивність розумової роботи

Післяопераційна когнітивна дисфункція (ПОКД) — це порушення пам'яті, концентрації уваги, темпу сенсомоторних реакцій та розумової працездатності, які мають місце у післяопераційному періоді та підтверджені нейропсихологічними тестами. Деякі вчені вважають значними рівень порушень нижче 10 % від передопераційного [6].

ПОКД за даними різних авторів мають місце у 10—60 % пацієнтів. Тривалість цих порушень за даними різних дослідників складає від декількох діб до декількох років. Більш стійкі та значні порушення когнітивних функцій спостерігаються у пацієнтів похилого віку [1, 7—11].

Серед чинників ПОКД називають характер операції, емоційний стрес, епізоди гіпоксії, мікротромбози судин головного мозку, артеріальну гіпотензію, а також дію препаратів для наркозу [9—12]. Практично усі загальні анестетики, наркотичні анальгетики, транквілізатори впливають на когнітивні функції [1, 2, 7—9]. Особливу актуальність набуває негативний вплив цих препаратів на мозок дитини, який інтенсивно розвивається. В експериментах на мишах доказана негативна дія анестетиків, особливо популярних у дитячій анестезіології «анестезіологічних коктейлів» на головний мозок [3].

Дослідження російських вчених довели, що кетамін спричиняє значні порушення пам'яті, інтелекту. Це навіть послужило приводом до рекомендації виключення його з арсеналу анестезіології [2].

Механізми дії загальних анестетиків все ще залишаються загадкою. Дослідження останніх років у цьому напрямку поставили більш запитань, ніж дали відповідей. Молекулярні механізми амнезії, гіпноотичної дії та центральної міорелаксації у анестетиків різних груп відрізняються. Пропофол, етомідат та барбітурати спричиняють глибоку амнезію та сон, але слабку міорелаксацію, посилюючи активність А-типу ГАМК-рецепторів. На відміну від цих анестетиків, закис азоту, ксенон та кетамін забезпечують глибоку анальгезію, але слабку амнезію та сон, шляхом інгібіції глутаматних та нікотинових рецепторів, а також активуючи тік калію кризь мембрану. Леткі галогенові анестетики мають низьку селективність до молекул-мішеней. Вони діють на усі вищезазнані канали, а також через гліцинові рецептори та медіатори виділення нейротрансмітерів [13].

Більшість вчених вважають, що токсичну дію загальних анестетиків на центральну нервову систему обумовлено апоптозом — запрограмованою гибеллю нейронів.

Вивчення механізмів терапевтичної та токсичної дії загальних анестетиків допоможе у майбутньому перетворити «мистецтво» анестезії в «науку», а також створити нові анестетики з кращою якістю.

Нами розроблені та удосконалюються методики профілактики післяопераційних когнітивних дисфункцій у дітей [14].

Проведені дослідження дозволили дійти таких висновків.

1. Наркоз на основі пропофолу з оксидутиратом натрію порушує когнітивні показники дітей, особливо довготривалу механічну пам'ять та розумову працездатність.

2. Введення пірацетаму значно покращує когнітивний стан дітей після наркозу пропофолом з оксидутиратом натрію.

У перспективі можна широко рекомендувати ноотропи для профілактики післяопераційних когнітивних дисфункцій у дітей.

Список літератури

- Егоров В. М., Вербук А. М., Вербук В. М. Сравнительная характеристика психоповреждающего действия общей анестезии на основе фторотана и кетамина после операций на лице у детей с врожденными расщелинами лица и нёба // *Анестезиология и реаниматология*. — 1996. — № 6. — С. 31—33.
- Исаев С. В., Лихванцев В. В., Кичин В. В. Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационный период // *Вестник интенсивной терапии*. — 2004. — № 3. — С. 67—70.
- Jevtic-Todorovic V., Hartman R. E., Izumi Y., et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits // *J. Neuroscience*. — 2003. — 23 (3): 876—882.
- Блейхер В. М. Клиническая патопсихология. — Ташкент: Изд-во «Медицина» УзССР. — 1976. — 326 с.
- Блейхер В. М., Крук И. В. Патопсихологическая диагностика. — Киев: Здоров'я. — 1986. — 280 с.
- Шнайдер Н. А. Постоперационная когнитивная дисфункция // *Неврологический журнал*. — 2005. — 10 (4). — С. 37—43.
- Воробьев А. А. Медикаментозная профилактика нарушенной функционального состояния центральной нервной системы после кетаминовой анестезии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1986.
- Хижняк А. А., Фесенко У. А. Вплив кетамінового наркозу і анестезії на основі пропофолу на когнітивні функції дітей після щелепно-лицевих операцій // *Український вісник психоневрології*. — 2001. — Т. 9, вип. 2 (27). — С. 106—108.
- Ancelin M. L., de Roquefeuil G., Ledesert B. et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning, and depressive symptomatology in the elderly // *Br. J. Psychiatry*. — 2001; 178: 360—66.
- Biedler A., Juckenhofel S., Larsen R. et al. Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the „International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction“ (ISPOCD 1) // *Anaesthetist*. — 1999; 48 (12): 884—95.
- Dahn J., Eckert S., Oster M. et al. Cognitive functions and cerebral oxygenation of older patients after general and regional anaesthesia // *Ibid*. — 2003; 52 (7): 596—605.
- Wang D., Wu X., Li J., et al. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery // *Anesth. Analg.* — 2002; 95 (5): 1134—41.
- Solt K., Forman S. A. (2007) Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics // *Current Opinion in Anaesthesiology*. — 20 (4): 300—306.
- Фесенко У. А. (2007) Пат. № 20260 А61К 9/00. Спосіб профілактики післяопераційних когнітивних дисфункцій: Заявл. № у 2006 08080 від 18.07.2006; Опубл. 15.01.2007, Бюл. № 1.

Надійшла до редакції 14.03.2008 р.

У. А. Фесенко

Когнитивные функции у детей после наркоза пропофолом с оксibuтиратом натрия*Харьковский национальный медицинский университет
(г. Харьков)*

В статье показано положительное влияние пирacetамa на когнитивные функции детей после перенесенного наркоза на основе оксibuтирата натрия и пропофола. В экспериментальной группе (26 детей, которые получали церебропротекцию пирacetамом) объем памяти, темп сенсомоторных реакций и продуктивность умственной работы были значительно лучше, чем в контрольной группе (20 детей без церебропротекции).

U. A. Fesenko

Cognitive functions in children after general anesthesia with combination of propofol and sodium hydroxybutyrate*Kharkiv National Medical University
(Kharkiv)*

In the article the positive influence of pyracetam on cognitive functions of children after sodium hydroxybutyrate with propofol anesthesia is demonstrated. Memory indexes, speed of sensory-motor reactions and productivity of mental work were significantly better in experimental group (26 children, in whom pyracetam was administered for cerebroprotection) in comparison with control group (20 children without cerebroprotection).

УДК 616.831: 616.13-004.6:615.214

В. М. Школьник, А. В. Позорелов*Днепропетровская государственная медицинская академия
(г. Днепропетровск)***ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ НООТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ КОМБИНИРОВАННЫМ ПРЕПАРАТОМ ОЛАТРОПИЛ®**

Лечение цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) на современном этапе развития медицины подразумевает обязательное применение препаратов — корректоров нейронального метаболизма, улучшающих мнестические, интеллектуальные, гностические функции и имеющих устоявшееся название ноотропы [1, 2]. Широкое назначение препаратов данной группы определяется также ростом мягких интеллектуальных, в ряде случаев дементных состояний, сопровождающих на определенном этапе течение ЦВЗ [1, 3, 4]. Наиболее распространенной причиной мнестических и интеллектуальных нарушений при ЦВЗ является церебральный атеросклероз (ЦА), прогрессирование которого вызывает нарушения на всех уровнях церебральной гемодинамики с развитием полимедиаторной недостаточности и нарушения нейронального метаболизма [3, 5]. Учитывая сложность и многокомпонентность системы регуляции обмена в условиях нарушенной транспортной и перфузионной составляющей церебрального гомеостаза, поиски и клиническое применение наиболее эффективных препаратов-корректоров данных состояний и их сочетаний являются актуальными. Известные результаты применения монотерапии побуждают практиков врачей и исследователей к применению множественных комбинаций лекарственных средств, что может как повышать клиническую эффективность, так и вызывать нежелательные осложнения. В данном аспекте исследование клинико-нейрофизиологических эффектов комбинированного препарата ОЛАТРОПИЛ®, который содержит пирacetам в дозе 250 мг, являющийся классикой применения ноотропов и медиатор тормозных и регуляторных систем — γ -аминомасляную кислоту в дозе 125 мг, представляет несомненный интерес.

Целью проведенного исследования была оценка эффективности и безопасности препарата ОЛАТРОПИЛ® в восстановлении мнестических, когнитивных, вегетативных нарушений и клинического органического церебрального дефицита у пациентов с церебральным атеросклерозом. К задачам исследования была отнесена оценка клинической эффективности препарата Олатропил®, спектра нейрофизиологического и нейропсихологического действия, оценка гемодинамических эффектов при его применении.

Проведено углубленное клиническое, нейрофизиологическое, нейропсихологическое исследование в группе из 48 пациентов в возрасте от 43 до 75 лет, с признаками церебрального атеросклероза (ЦА) и умеренными астеническими, интеллектуально-мнестическими нарушениями. Все исследованные получали Олатропил® по 1 капсуле (250 мг пирacetамa и 125 мг γ -аминомасляной кислоты) 3 раза в день в течение 30 дней.

Проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) и вызванной биоэлектрической активности осуществлено на 21 канальном компьютерном комплексе Medic-XAI. Обработка массива полученных данных проведена по международным стандартам [6, 7] с применением адаптированного алгоритма оценки сочетания патологических и условно-патологических феноменов ЭЭГ на основе вычисления спектральных мощностей, когерентности краниотопически симметричных отделов мозга, индексов усвоения ритма (как показателя функциональной реакции на ритмические внешние воздействия и пластичности нейронального паттерна). Вызванная биоэлектрическая активность оценена методом корковых длиннолатентных зрительных вызванных потенциалов (ЗВП), дающим информацию о развитии когнитивной фазы ответа на модально специфические стимулы, напряженности нейрональных процессов, обеспечивающих распознавание стимулов и интеграцию в фазе осознания модальности сигнала при развитии субъективного ощущения узнавания [6]. Регистрация слуховых вызванных потенциалов мозгового ствола (СВПМС) осуществлена на комплексе O.T.E. Biomedica и позволила оценить энергетические параметры стволового ответа, время развития, наличие право/левосторонних асимметрий, выпадений потенциалов ядер ствола мозга. Как известно, данная область мозга насыщена скоплениями нейронов, обеспечивающих процессы активации, энергетического обеспечения нейродинамической обработки информации на более высоких уровнях центральной нервной системы. Метод СВПМС позволяет регистрировать малые сдвиги потенциала, скорости проведения и межсинаптической передачи [6—7]. Значительная стабильность временных и амплитудных показателей стволового ответа