

А. Ю. Іванов, В. С. Панунцев, Н. Є. Іванова, А. Є. Петров, Є. А. Вершинина, І. Г. Устайєва, Є. В. Попова

Можливості використання Флебодія 600 у хворих на хронічну ішемію мозку. Результати ультразвукового дослідження

ФДУ РНХІ ім. проф. А. Л. Полєнова (м. Москва, Росія)

Лікування гострих і хронічних порушень кровообігу є однією з найактуальніших проблем ангіоневрології і нейрохірургії, вельми складною є і об'єктивна оцінка ефекту від лікування, що проводиться препаратами, що безпосередньо впливають на венозне русло. Флебодія 600 належить до групи венотоніків і ангіопротекторів. Ми зробили спробу об'єктивізації дії цього препарату за допомогою УЗД в пацієнтів з недостатністю мозкового кровообігу. Зрозуміло, у цієї категорії хворих не могло йтися про монотерапію венотоніками, тому використовувався комплекс препаратів. Під впливом комплексного лікування зафіксована певна динаміка венозного відтоку.

A. Yu. Ivanov, V. S. Panuntsev, N. Ye. Ivanova, A. Ye. Petrov, Ye. A. Vershinina, I. G. Ustayeva, Ye. V. Popova

Possibility of application of Flebodia 600 for patients with chronic ischemia of brain. Results of ultrasonic research

RSHI named after Prof. A. L. Polenov (Moscow, Russia)

Treatment of acute and chronic dysfunctions of circulation of blood is one of the most actual problems of angioneurology, very difficult is and objective estimation of effect at the conducted treatment of preparations directly affecting venous river-bed. Flebodia 600 behaves to the group of venotonics and angioprotectors. We gave it a shot elucidation action of this preparation by ultrasonic research for patients with insufficiency of cerebral circulation of blood. Certainly, at this category of patients the question did not could is about monotherapy, therefore drawn on complex of preparations. Under act of complex treatment the certain dynamics of venous outflow is fixed.

УДК 616.831-005.4-085.214.3]-036

А. А. Козёлкин, С. А. Козёлкина, А. А. Кузнецов, О. В. Ромалийская
Запорожский государственный медицинский университет
(г. Запорожье)

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТРОПА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ МОЗГОВОЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Несмотря на значительный прогресс фундаментальных и прикладных исследований в области цереброваскулярной патологии, мозговой инсульт продолжает оставаться глобальной медико-социальной проблемой, как в Украине, так и за рубежом, из-за высоких уровней заболеваемости, инвалидизации и смертности [5]. У 67 % больных после «мозговой катастрофы» наблюдаются постинсультные состояния различной степени выраженности и характера — когнитивная дисфункция в сочетании с аффективными нарушениями и астеническим синдромом, которые в ряде случаев приводят к социально-бытовой дезадаптации даже при отсутствии значительных двигательных нарушений [8, 13, 15, 17]. Данные расстройства препятствуют последующему восстановлению утраченных функций, оказывают негативное влияние на социальную активность и качество жизни больных, перенесших инсульт. Существует тесная корреляция между качеством жизни и прогнозом степени инвалидизации пациентов [18—20]. Проблема дисфункции высших психических сфер у больных, перенесших мозговой инсульт, является одной из ведущих в нейрореабилитационных мероприятиях. Особенно это важно для пациентов с инфарктом мозга, так как восстановление неврологических функций при ишемии мозга происходит значительно медленнее, чем при геморрагическом инсульте [14—16].

В настоящее время не вызывает сомнений значимость медикаментозной реабилитации для улучшения процессов восстановления утраченных функций. Лекарственные препараты могут существенно улучшать процесс нейропластичности [10, 11]. Механизмы этого процесса на клеточном уровне связаны с дисбалансом между возбуждением и торможением различных отделов ЦНС. Особую роль играют возбуждающие нейромедиаторы, особенно глутамат [10]. Если до сосудистой катастрофы они находятся под тормозящим влиянием коры, то в условиях прекращения этого влияния резко повышается их активность и воздействие на другие

отделы ЦНС. Кроме того, постинсультные изменения могут быть связаны с дисфункцией синаптической передачи и дестабилизацией клеточных мембран [7]. Параллельно с этими процессами в головном мозге возникают компенсаторные изменения — коллатеральный спраутинг с образованием новых синаптических связей, вовлечением структур, ранее не участвовавших в осуществлении нарушенной функции [17].

Клинико-экспериментальные данные свидетельствуют о том, что на процессы пластичности можно воздействовать с помощью ноотропных средств — производных пирролидона [7, 10, 11], позитивный эффект которых на высшие психические функции был впервые продемонстрирован в 80-х годах прошлого столетия с помощью первого лекарственного средства данного класса — пирацетама, и позволил широко использовать их в клинической практике [3]. Наше внимание привлек ноотропный препарат нового поколения — N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон, выпускаемый АО «Олайнфарм» (Латвия) под торговым названием Энтроп®, который совсем недавно появился на фармацевтическом рынке Украины. В отличие от пирацетама у Энтропа имеется фенильный радикал, что определяет существенное различие в спектрах фармакологической активности данных препаратов. Важной терапевтической особенностью и существенными преимуществами Энтропа перед пирацетамом и другими ноотропами являются сочетание ноотропного и психотропных эффектов [6]. Нейробиохимические механизмы реализации эффектов Энтропа определяются, прежде всего, стимуляцией метаболических, биоэнергетических и пластических процессов в головном мозге, в т. ч. усилением синтеза белка и фосфолипидов, повышением скорости оборота информационных молекул, полимодальным влиянием на широкий диапазон синаптических систем — холинергическую, адренергическую, дофаминергическую, глутаматергическую и, главным образом, ГАМКергическую. Наиболее яркими клеточными

эффектами Энтропа являются: повышение уровня АТФ, активация аденилатциклазы, уменьшение активности Na^+/K^+ -АТФазы, усиление активности синапсомальной фосфолипазы А, угнетение кортикального выброса пролина, усиление синтеза ядерной РНК в мозге, усиление утилизации глюкозы и др. [3]. Экспериментальные и клинические исследования [1—4, 9] показывают, что Энтроп превосходит пирацетам в аспекте улучшения когнитивных функций, процессов обучения и памяти, оказывает более выраженное, полное и стабильное антигипоксическое и вегетостабилизирующее действие, а также обладает широким спектром уникальных дополнительных фармакодинамических эффектов психотропной направленности, таких как тимостабилизирующий, психостимулирующий, анксиолитический, антиагрессивный, противосудорожный, анальгетический, антидепрессивный, анорексигенный, адаптогенный, улучшающий мозговое кровообращение.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения ноотропа нового поколения — Энтропа в комплексной терапии больных в восстановительном периоде мозгового ишемического инсульта. Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1) оценить влияние Энтропа в комплексной терапии на динамику симптомов клинко-неврологического статуса, когнитивной дисфункции, уровня астении и депрессии у больных в восстановительном периоде мозгового ишемического инсульта;

2) изучить изменения биоэлектрической активности головного мозга у исследуемого контингента лиц в процессе лечения с использованием Энтропа по данным компьютерной электроэнцефалографии с топоселективным картированием;

3) исследовать влияние курсовой терапии Энтропом на динамику интегральных показателей церебральной гемодинамики по данным компьютерной реоэнцефалографии;

4) сравнить эффективность применения Энтропа и пирацеама в комплексной терапии больных, перенесших мозговой ишемический инсульт.

Под нашим наблюдением в клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета (руководитель — профессор А. А. Козёлкин) на базе 6-й городской клинической больницы в отделении нейрореабилитации находились 50 больных (29 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 50 до 72 лет (средний возраст $60,35 \pm 3,3$ лет) в восстановительном периоде мозгового ишемического инсульта (средняя длительность заболевания $5,21 \pm 2,1$ месяцев). В первую (основную) клиническую группу вошли 30 больных в возрасте от 50 до 72 лет (средний возраст $60,4 \pm 3,4$ лет). Пациенты данной группы — 19 мужчин (63,3 % наблюдений) и 11 женщин (36,7 % наблюдений) в комплексной нейрореабилитационной терапии получали Энтроп перорально в суточной дозе 200 мг, разделенной на 2 приема — утром и в обед, в течение 30 дней. Комбинация Энтропа с другими ноотропами не использовалась. Вторую (контрольную) группу составили 20 пациентов (13 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 51 до 71 года (средний возраст $60,0 \pm 3,1$ лет), которые в качестве ноотропного препарата получали пирацетам парентерально в суточной дозе 3000 мг однократно утром в течение 30 дней. Распределение больных на

группы проводилось с соблюдением условий рандомизации, включающих корректную выборку по возрасту, полу, степени выраженности неврологического дефицита и когнитивных расстройств. Критерием включения явилось наличие у исследуемых больных когнитивной дисфункции в сочетании с аффективными нарушениями и астеническим синдромом. В исследование не включались пациенты с выраженными афатическими нарушениями, затрудняющими проведение нейропсихологического исследования. Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

Оцениваемые параметры	Основная группа n = 30	Контрольная группа n = 20
Средний возраст, годы	60,4 ± 3,4	60,0 ± 3,1
Распределение по полу (м/ж)	19/11	13/7
Средняя длительность заболевания, месяцы	5,14 ± 2,6	5,24 ± 2,4
Локализация очага поражения:		
каротидный бассейн слева	12	8
каротидный бассейн справа	12	8
вертебрально-базилярный бассейн	6	4

Как видно из представленной таблицы, в обеих группах в 80 % случаев отмечалась локализация патологического процесса в каротидном бассейне. Средний период времени от момента острой церебральной ишемии в основной группе составил $5,14 \pm 2,6$ месяцев, в контрольной — $5,24 \pm 2,4$ месяцев.

Всем пациентам до лечения и через 30 дней курсовой терапии проводилось комплексное клинко-инструментальное исследование. Количественная балльная оценка симптомов неврологического статуса проводилась с использованием Шкалы инсульта Национального института здоровья США (National Institute of Health Stroke Scale — NIHSS), интегративные мозговые функции пациентов с оценкой возможностей бытовых навыков и самообслуживания исследовались при помощи шкалы Barthel D. W. (1965), степень инвалидизации оценивалась по Модифицированной шкале Ренкина. Нейропсихологическое исследование включало верификацию наличия и структуры когнитивных нарушений с помощью унифицированной шкалы Mini-mental State Examination [12], исследование оперативной памяти — по тесту запоминания 10 слов (А. Р. Лурия, 1973), объективизация уровня астении проводилась с помощью Глобальной шкалы оценки астении, определение степени выраженности аффективных нарушений осуществлялось с использованием Шкалы депрессии Бека. ЭЭГ-паттерн изучался по данным компьютерной электроэнцефалографии с топоселективным картированием на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе «NeuroCom Standard» (производства «ХАИ-Медика», Харьков) с анализом спонтанной биоэлектрической активности. Для регистрации интегральных параметров церебральной гемодинамики использовали метод компьютерной реоэнцефалографии с помощью аппаратного комплекса «ReoCom Standard» (производства «ХАИ-Медика», Харьков). Эффективность, переносимость и безопасность терапии оценивались через 30 дней от начала

терапії. Статистическа обробка отриманих результатів для виявлення різниць в динаміці терапевтичної корекції в досліджуваних групах проводилась на персональному комп'ютері з допомогою програми Statistica 6.0 for Windows — використовували критерій Вилкоксона для непараметричних величин і критерій Ст'юдента для параметричних величин.

У досліджуваних хворих в клінічній структурі постінсультних станів домінували двигальні розлади різної ступені вираженості при відсутності статистически значимих міжгрупових різниць. Отримані дані (табл. 2) свідчать про частинну регресію очагового неврологічного дефіциту, що об'єктивізувалось по шкалі NIHSS, при цьому середній сумарний показник зменшився з $5,5 \pm 1,8$ до $4,8 \pm 1,4$ баллів в основній групі і з $5,9 \pm 1,4$ до $5,1 \pm 1,3$ баллів в контрольній групі (різниця не достовірна).

Через 30 днів після початку терапії у досліджуваних хворих також підвищився рівень самообслуговування, що підтверджувалося оцінкою по шкалі Бартела, і зменшилась ступінь інвалідизації по модифікованій шкалі Ренкіна (см. табл. 2) (різниця статистически не значима).

Таблиця 2

Сравнительная характеристика динамики симптомов неврологического статуса, уровня самообслуживания и инвалидизации больных на фоне терапии Энтропом и пирацетамом

Показатели в баллах	Основная группа n = 30		Контрольная группа n = 20	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Шкала NIHSS	5,5 ± 1,8	4,8 ± 1,4	5,9 ± 1,4	5,1 ± 1,3
Индекс Бартела	93,3 ± 3,2	98,4 ± 2,7	90,3 ± 2,9	96,9 ± 2,8
Модифицированная шкала Ренкина	2,3 ± 0,68	2,05 ± 0,69	2,4 ± 0,81	2,2 ± 0,89

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 3, у всех больных до лечения отмечались когнитивные нарушения различной степени выраженности. Исходный уровень когнитивной дисфункции по шкале MMSE у 15 больных (41,7 %) определялся как легкие преддементные когнитивные расстройства, у 35 (58,3 %) больных — как умеренные когнитивные нарушения, при отсутствии межгруповых различий.

Сравнительная характеристика динамики когнитивных функций по шкале MMSE у больных на фоне терапии Энтропом и пирацетамом

Таблиця 3

Показатели в баллах	Основная группа n = 30		Контрольная группа n = 20	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ориентация (макс. 10)	8,24 ± 0,71	9,1 ± 0,42 **	8,1 ± 0,91	9,2 ± 0,34 *
Восприятие (макс. 3)	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0	3,0 ± 0,0
Внимание и счет (макс. 5)	1,91 ± 1,42	4,12 ± 1,21 **	1,54 ± 1,28	3,2 ± 1,13 *
Память (макс. 3)	1,24 ± 1,01	2,62 ± 0,82 **	1,12 ± 1,09	2,17 ± 0,7
Перцептивно-гностическая сфера (макс. 9)	8,03 ± 0,74	8,11 ± 0,74	8,21 ± 0,61	8,32 ± 0,56
Общий балл (макс. 30)	21,9 ± 1,7	27,4 ± 1,2 **	21,7 ± 1,65	25,7 ± 1,32 *

Примечание. Достоверность различий на фоне курсовой терапии: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Через 30 днів терапії в обоєх групах помічалося статистически значиме покращення когнитивних функцій в формі збільшення загального балла з $21,9 \pm 1,7$ до $27,4 \pm 1,2$ баллів ($p < 0,01$) і з $21,7 \pm 1,65$ до $25,7 \pm 1,32$ баллів ($p < 0,05$) в основній і контрольній групах відповідно за рахунок достовірного прироста в розділах «орієнтація» (в основній групі — з $8,24 \pm 0,71$ до $9,1 \pm 0,42$ баллів, $p < 0,01$; в контрольній групі — з $8,1 \pm 0,91$ до $9,2 \pm 0,34$ баллів, $p < 0,05$) і «внимание и счет» (в основній групі — з $1,91 \pm 1,42$ до $4,12 \pm 1,21$ баллів, $p < 0,01$; в контрольній групі — з $1,54 \pm 1,28$ до $3,2 \pm 1,13$ баллів, $p < 0,05$). На фоні терапії Энтропом, в отличие от контрольної групи, достовірно збільшився показник в розділі «память» з $1,24 \pm 1,01$ до $2,62 \pm 0,82$ баллів ($p < 0,01$). Вишеуказані дані підтверджують переважання антиамнестического напрямленості фармакотерапевтического ефекта препарату в аспекті впливу на когнитивну дисфункцію.

Исходное нарушение оперативной памяти различной степени выраженности было верифицировано

по данным теста на запоминание 10 слов (А. Р. Лурия, 1973) у хворих в обоєх групах при відсутності статистически значимих різниць. Після проведення комплексної терапії з застосуванням Энтропа зафіксовано достовірне і більш виражене в порівнянні з групою контролю покращення інтегрального показателя оперативної пам'яті, при цьому середній сумарний балл теста в основній групі збільшився з $36,3 \pm 6,7$ до $47,2 \pm 6,3$ ($p < 0,05$), в контрольній групі — з $35,8 \pm 5,4$ до $41,4 \pm 5,8$ (різниця не достовірна), що свідчить про певний антиамнестический ефект препарату.

У досліджуваних хворих до проведення терапевтичної корекції були об'єктивізовані астенический синдром і афективні порушення різної ступені вираженості, аналіз динаміки котрих на фоні лікування свідчав про наявність в спектрі фармакотерапевтического потенціалу Энтропа, в отличие от пирацетама, певних антиастенических і антидепресивних ефектів (табл. 4).

Таблиця 4

Сравнительная характеристика динамики проявлений астенического синдрома по Глобальной шкале оценки астении и аффективных нарушений по шкале депрессии Бека у исследованных больных на фоне терапии Энтропом и пирацетамом

Критерий	Основная группа (Энтроп) n = 30		Контрольная группа (пирацетам) n = 20	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Физическая астения	19,4 ± 7,7	8,1 ± 4,6 *	20,5 ± 6,2	19,4 ± 5,1
Интеллектуальная астения	16,3 ± 7,7	5,8 ± 4,4 *	16,8 ± 5,1	16,4 ± 5,4
Психологическая астения	15,1 ± 4,7	6,3 ± 4,3 *	14,2 ± 3,4	12,8 ± 3,4
Общий балл ГШОА	47 ± 9,2	20,3 ± 7,8 *	49,4 ± 7,9	47,1 ± 6,9
Аффективные нарушения	21,0 ± 5,4	11,6 ± 4,9 *	18,9 ± 4,7	16,7 ± 5,1

Примечание. Достоверность различий на фоне курсовой терапии: * — p < 0,05; ** — p < 0,01.

У исследуемых больных через 30 дней лечения отмечалось статистически достоверное снижение степени выраженности астенического синдрома, при этом средний суммарный балл по Глобальной шкале оценки астении в основной группе снизился с 47 ± 9,2 до 20,3 ± 7,8 баллов (p < 0,01), в группе контроля — с 49,4 ± 7,9 до 47,1 ± 6,9 (различия не достоверны). Следует отметить комплексное влияние Энтропа на все составляющие астенического синдрома: зафиксировано достоверное уменьшение среднего суммарного балла за счет регресса физического (с 19,4 ± 7,7 до 8,1 ± 4,6 баллов, p < 0,05), интеллектуального (с 16,3 ± 7,7 до 5,8 ± 4,4 баллов, p < 0,05) и психологического (с 15,1 ± 4,7 до 6,3 ± 4,3 баллов, p < 0,05) компонентов астении (см. табл. 4). Пациенты отмечали уменьшение утомляемости и беспокойства, улучшение аппетита, памяти и внимания, нормализацию сна.

У обследованных больных до лечения имели место депрессивные переживания легкой и умеренной степени выраженности, что подтверждает показатель шкалы

Бека. У больных на фоне 30-дневной терапии с применением Энтропа, в отличие от контрольной группы, отмечалась статистически достоверная редукция аффективных нарушений, что объективизировалось уменьшением показателя шкалы Бека с 21,0 ± 5,4 до 11,6 ± 4,9 баллов (p < 0,05) и соответствовало данным субъективных самоотчетов пациентов.

Все обследованные пациенты хорошо переносили препарат, побочных явлений не отмечалось.

Для изучения патофизиологических изменений в мозге нами было проведено изучение биоэлектрической активности головного мозга до и после курсовой терапии, что позволило судить об определенных электронейрофизиологических эффектах Энтропа, лежащих в основе клинико-фармакологических свойств препарата. Анализ спонтанной биоэлектрической активности головного мозга у исследованных больных на фоне проведенной терапии свидетельствовал о полимодальном действии Энтропа (табл. 5).

Таблиця 5

Сравнительная характеристика зонального распределения относительной спектральной плотности мощности ритмов (%) и интегральные показатели биоэлектрической активности головного мозга на фоне курсовой терапии Энтропом и пирацетамом

Исследуемые параметры		Основная группа				Контрольная группа			
		δ	θ	α	β	δ	θ	α	β
ОСПМ, %	Лобная область: до лечения после лечения	35,4 ± 6,9 15,4 ± 7,7*	24,7 ± 2,7 10,9 ± 4,5*	17,9 ± 9,6 27,4 ± 4,1	19,7 ± 4,7 43,5 ± 9,8*	23,2 ± 6,5 22,3 ± 5,8	18,5 ± 9,4 32,1 ± 8,5	20,0 ± 2,7 15,3 ± 4,2	38,2 ± 5,8 30,3 ± 4,8
	Центральная область: до лечения после лечения	25,1 ± 1,4 12,2 ± 8,0	11,1 ± 2,5 7,4 ± 2,5	42,5 ± 5,8 54,8 ± 3,1	18,6 ± 5,6 23,2 ± 9,5*	32,1 ± 9,1 26,7 ± 8,0	21,2 ± 9,1 23,4 ± 9,5	18,2 ± 5,2 29,8 ± 9,1	28,3 ± 9,6 26,0 ± 2,8
	Височные области: до лечения после лечения	22,6 ± 5,6 7,8 ± 3,1*	21,9 ± 6,0 5,2 ± 2,0*	34,4 ± 9,3 52,1 ± 9,6*	17,3 ± 9,2 28,4 ± 9,9	38,7 ± 5,4 28,2 ± 6,9	25,4 ± 6,9 32,7 ± 8,5	17,1 ± 4,8 24,8 ± 5,1	18,7 ± 4,6 14,2 ± 5,5
	Затылочная область: до лечения после лечения	19,6 ± 5,3 6,5 ± 4,2	13,0 ± 8,4 10,4 ± 9,4	40,3 ± 9,1 63,3 ± 9,9**	22,9 ± 0,5 13,9 ± 4,7	28,7 ± 4,4 26,4 ± 4,9	20,7 ± 5,8 19,4 ± 5,9	38,2 ± 5,8 43,8 ± 6,1*	13,6 ± 2,6 12,9 ± 3,0
Интегральные показатели	амплитуда, мкВ до лечения после лечения	22,5 ± 3,5 9,9 ± 2,3*	12,0 ± 2,8 9,3 ± 2,5	34,5 ± 4,5 55,5 ± 6,5**	10,4 ± 4,7 12,0 ± 1,4	35,5 ± 8,5 28,8 ± 8,5	34,0 ± 9,3 34,5 ± 9,6	27,5 ± 9,9 27,0 ± 6,4	18,0 ± 7,2 13,5 ± 7,4
	частота, Гц до лечения после лечения	2,0 ± 0,3 3,0 ± 0,7	4,5 ± 0,2 6,5 ± 1,4*	9,5 ± 0,7 10,5 ± 0,7	17,5 ± 4,9 16,0 ± 1,4	2,5 ± 0,3 2,8 ± 0,4	4,8 ± 0,4 6,0 ± 2,2	10,3 ± 2,5 8,8 ± 0,5	15,8 ± 3,4 14,5 ± 1,7
	индекс ритма, % до лечения после лечения	— —	— —	39,4 ± 6,9 67,2 ± 4,9**	— —	— —	— —	45,2 ± 4,8 56,5 ± 5,4*	— —
	асимметрия, % до лечения после лечения	95,5 ± 7,7 18,5 ± 6,4*	43,5 ± 7,8 11,0 ± 1,4*	20,0 ± 5,7 13,1 ± 1,4	23,5 ± 4,8 22,0 ± 1,8	46,5 ± 4,7 41,6 ± 9,4	47,5 ± 3,5 37,1 ± 9,9	34,0 ± 1,4 33,1 ± 3,4	29,5 ± 2,6 38,9 ± 9,8

Примечание. Достоверность различий на фоне курсовой терапии: * — p < 0,05; ** — p < 0,01.

Динамика изменений биоэлектрической активности у исследованных больных была полиморфной и глубоко неоднозначной (табл. 5). В основной группе отмечалось статистически значимое и доминирующее в каудальных отделах полушарий изменение характеристик α -ритма в аспекте увеличения индекса ритма с $39,4 \pm 6,9$ до $67 \pm 4,9$ % ($p < 0,05$), амплитуды — с $34,5 \pm 4,5$ до $55,5 \pm 6,5$ мкВ ($p < 0,05$) и частоты с $9,5 \pm 0,7$ до $10,5 \pm 0,7$ Гц (различия не достоверны), а также редукции межполушарной асимметрии с $20 \pm 5,7$ до $13,1 \pm 1,4$ % ($p < 0,05$). Также отмечалась нормализация регионарных особенностей распределения и достоверное увеличение относительной спектральной плотности мощности (ОСПМ) α -ритма с $40,3 \pm 9,1$ до $63,3 \pm 9,9$ % ($p < 0,01$) преимущественно в каудальных отделах мозга.

Выявленные изменения, с нашей точки зрения, являются отражением определенного тонизирующего механизма действия Энтропа, реализуемого на уровне синхронизирующих структур понто-бульбарных образований ствола головного мозга и восходящих активирующих таламо-кортикальных проекций, что, несомненно, способствует реализации в первую очередь антиастенического и полимодального ноотропного эффектов препарата.

Влияние Энтропа на ЭЭГ-паттерн также характеризовалось статистически достоверным уменьшением удельного веса медленноволновой активности в виде редукции ОСПМ ритмов δ - и θ -диапазонов во всех отделах мозга с доминированием вышеуказанных изменений в лобно-височных отделах (ОСПМ δ -ритма уменьшилась в лобной области с $35,4 \pm 6,9$ до $15,4 \pm 7,7$ %, $p < 0,05$; в височных областях — с $22,6 \pm 5,6$ до $7,8 \pm 3,1$ %, $p < 0,05$; ОСПМ θ -ритма уменьшилась в лобной области с $24,7 \pm 2,7$ до $10,9 \pm 4,5$ %, $p < 0,05$; в височных областях — с $21,9 \pm 6,0$ до $5,2 \pm 2,0$ %, $p < 0,05$) на фоне снижения амплитудно-частотной характеристики и межполушарной асимметрии медленноволновой активности, что свидетельствовало об уменьшении дисфункции оральных отделов ствола и структур лим-

бической системы мозга. Вышеуказанные изменения, максимально выраженные в лобно-височных областях, дополнительно подтверждаемые достоверным увеличением ОСПМ β -ритма в передних отделах мозга (в лобной области с $19,7 \pm 4,7$ до $43,5 \pm 9,8$ %, $p < 0,05$; в центральной области — с $18,6 \pm 5,6$ до $23,2 \pm 9,5$ %, $p < 0,05$) за счет интенсификации влияний стволово-подкорковых десинхронизирующих систем, по-видимому, могут быть обусловлены модулирующим влиянием Энтропа на функциональную активность медиобазальных и мезенцефало-диэнцефальных структур головного мозга, способствующим реализации вегетостабилизирующего, адаптогенного и широкого спектра психотропных (антидепрессивный, анксиолитический, тимостабилизирующий, психостимулирующий) эффектов препарата, а также ведущего антиамнестического эффекта за счет улучшения интегративных функций мозга и интенсификации синаптогенеза — нейрофизиологического механизма, реализующего память.

В группе контроля биоэлектрическая активность на фоне проводимой терапии характеризовалась менее выраженными изменениями (см. табл. 5), в частности, увеличением индекса α -ритма с $45,2 \pm 4,8$ до $56,5 \pm 5,4$ % ($p < 0,05$), незначительным увеличением амплитуды α -ритма на фоне снижения относительной спектральной плотности мощности медленноволновой активности (отличия статистически не достоверны).

Анализ исходных данных компьютерной реоэнцефалографии верифицировал наличие у больных полиморфных нарушений амплитудных и частотно-временных параметров церебральной гемодинамики различной степени выраженности, обусловленных, в первую очередь, наличием церебральной васкулопатии, реализованной в структуре артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза, и представленных в форме снижения объемного пульсового кровенаполнения сосудов головного мозга и эластичности стенки сосудов распределения, повышения тонуса сосудов сопротивления (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительная характеристика динамики параметров церебральной гемодинамики по данным компьютерной реоэнцефалографии на фоне курсовой терапии с применением Энтропа и пирацетама

Исследуемые параметры		Основная группа				Контрольная группа			
		dFM	sFM	dOM	sOM	dFM	sFM	dOM	sOM
Амплитуда систолической волны, Ом	до лечения	норма 0,04		норма 0,022		норма 0,04		норма 0,022	
	после лечения	0,033 ± 0,012	0,036 ± 0,015	0,02 ± 0,007	0,017 ± 0,009	0,044 ± 0,017	0,039 ± 0,015	0,015 ± 0,007	0,019 ± 0,006
Продолжительность периода БКН, с	до лечения	норма 0,065							
	после лечения	0,036 ± 0,016	0,037 ± 0,014	0,021 ± 0,009	0,018 ± 0,011	0,043 ± 0,015	0,037 ± 0,018	0,017 ± 0,008	0,016 ± 0,009
Продолжительность периода МКН, с	до лечения	норма 0,065							
	после лечения	0,088 ± 0,016	0,091 ± 0,026	0,072 ± 0,011	0,074 ± 0,014	0,096 ± 0,018	0,09 ± 0,021	0,081 ± 0,016	0,078 ± 0,019
Средняя скорость МКН, Ом/с	до лечения	норма 0,065							
	после лечения	0,087 ± 0,011	0,09 ± 0,024	0,07 ± 0,016	0,078 ± 0,017	0,094 ± 0,022	0,092 ± 0,026	0,078 ± 0,018	0,082 ± 0,024
Средняя скорость МКН, Ом/с	до лечения	норма 0,065							
	после лечения	0,098 ± 0,032	0,092 ± 0,019	0,102 ± 0,022	0,108 ± 0,019	0,084 ± 0,022	0,089 ± 0,023	0,098 ± 0,017	0,109 ± 0,019
Средняя скорость МКН, Ом/с	до лечения	норма 0,065							
	после лечения	0,076 ± 0,038	0,072 ± 0,028	0,093 ± 0,031	0,097 ± 0,012	0,08 ± 0,024	0,091 ± 0,026	0,096 ± 0,021	0,102 ± 0,022
Средняя скорость МКН, Ом/с	до лечения	норма 0,065							
	после лечения	0,032 ± 0,006	0,036 ± 0,01	0,023 ± 0,011	0,024 ± 0,009	0,029 ± 0,011	0,038 ± 0,016	0,021 ± 0,008	0,027 ± 0,008
Средняя скорость МКН, Ом/с	до лечения	норма 0,065							
	после лечения	0,039 ± 0,008	0,041 ± 0,011	0,024 ± 0,014	0,026 ± 0,013	0,032 ± 0,014	0,035 ± 0,018	0,024 ± 0,011	0,03 ± 0,01

Примечание: БКН — быстрое кровенаполнение; МКН — медленное кровенаполнение; различия в динамике лечения $p > 0,05$

Как свидетельствуют данные, отраженные в таблице 6, через 30 дней терапии Энтропом у больных доминировали изменения в каротидном бассейне: увеличилась средняя скорость медленного кровенаполнения справа с $0,032 \pm 0,006$ до $0,039 \pm 0,008$ Ом/с, слева — с $0,036 \pm 0,01$ до $0,041 \pm 0,011$ Ом/с; уменьшилось время медленного кровенаполнения в каротидном бассейне справа с $0,098 \pm 0,032$ до $0,076 \pm 0,038$ с, слева — с $0,092 \pm 0,019$ до $0,072 \pm 0,028$ с (различия не достоверны), что позволило говорить об определенных положительных изменениях интегральных параметров церебральной гемодинамики в форме уменьшения гипертенуса сосудов среднего и мелкого калибра на фоне проводимой комплексной терапии. Вышеуказанные изменения весьма гетерогенны и глубоко неоднозначны, их реализация возможна в структуре отмеченного в ряде исследований вегетостабилизирующего эффекта Энтропа преимущественно за счет модулирующего влияния на активность супрасегментарных вегетативных структур [3, 6].

В контрольной группе изменения аналогичных параметров церебральной гемодинамики были менее выражены (средняя скорость медленного кровенаполнения в каротидном бассейне незначительно увеличилась справа с $0,029 \pm 0,011$ до $0,032 \pm 0,014$ Ом/с, уменьшилось время медленного кровенаполнения в каротидном бассейне справа с $0,084 \pm 0,022$ до $0,08 \pm 0,024$ с (различия статистически не значимы).

Таким образом, проведенное комплексное клинико-неврологическое и нейрофизиологическое исследование эффективности Энтропа в восстановительном периоде мозгового ишемического инсульта доказало целесообразность и обоснованность его назначения в комплексной терапии и позволило сделать ряд выводов.

1. Комплексное лечение с использованием Энтропа способствовало улучшению основных когнитивных функций: улучшились функции оперативной вербальной памяти и произвольного внимания, повысилась суммарная когнитивная продуктивность больных. Проведенная терапия способствовала определенной редукции аффективных нарушений и астенического синдрома, у пациентов отмечалось улучшение неврологического статуса, качества самообслуживания, психоэмоционального фона, уменьшились явления истощаемости, что способствовало повышению эффективности нейрореабилитационных мероприятий, улучшению качества жизни как обследованных больных, так и членов их семей.

2. Проведенное исследование нейрофизиологически обосновало позитивные нейропсихотропные фармакодинамические эффекты препарата Энтроп, обусловленные, в первую очередь, интегральным улучшением параметров биоэлектрической активности головного мозга. Отмечено некоторое уменьшение гипертенуса сосудов сопротивления по данным компьютерной реоэнцефалографии.

3. Результаты исследования свидетельствуют о мультимодальном действии Энтропа на центральную нервную систему, а также о значительном фармакотерапевтическом потенциале препарата у лиц, перенесших мозговой ишемический инсульт, в коррекции мнестико-интеллектуальных, астенических и аффек-

тивных нарушений, что позволяет рекомендовать его использование в комплексной терапии для повышения эффективности реабилитации больных.

Список литературы

1. Аведисова А. С. и др. Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) / Аведисова А. С., Ахапкин Р. В., Ахапкина В. И., Вериги Н. Н. // Психиатрия и психотерапия. — 2000. — Т. 2, № 6. — С. 178—184.
2. Ахапкина В. И. Экспериментальная и клиническая фармакология препарата фенотропил // Тезисы докладов XI РНК «Человек и лекарство». — М., 2004. — С. 70.
3. Ахапкина В. И., Воронина Т. А. Спектр фармакологических эффектов фенотропила // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 5. — С. 90—96.
4. Ахапкина В. И., Воронина Т. А. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата фенотропил // Тезисы докладов XI РНК «Человек и лекарство». — М., 2004. — С. 70—71.
5. Бельская Г. Н., Деревянных Е. А., Макарова Л. Д. и др. Опыт применения фенотропила при лечении больных в остром периоде инфаркта головного мозга легкой и средней степени тяжести // Нервные болезни. — 2005. — № 1. — С. 25.
6. Бурчинский С. Г. Препарат Энтроп: нові горизонти фармакології ноотропних засобів // Журнал практичного лікаря. — 2007. — № 2. — С. 42—44.
7. Гусев Е. И., Гехт А. Б. Реабилитация в неврологии: Уч. пособие. — М., 2000
8. Дамулин И. В. Постинсультные двигательные расстройства // Consilium Medicum. — 2003. — № 5. — С. 64—70.
9. Отчет об исследовании токсикологических параметров и специфической фармакологической активности лекарственного средства «Фенотропил» — капсулы по 0,1 (ООО «ОЛФА» и АТ «Олайнфарм»). — Днепрпетровск: ДГМА, 2004. — 94 с.
10. Фармакология ноотропов (экспериментальное и клиническое изучение) / Под ред. А. В. Вальдмана и Т. Д. Ворониной. — М., 1989. — С. 139.
11. Feys H., De Weerd W., Selz B. et al. Effect of a therapeutic intervention for the hemiplegic upper limb in the acute phase after stroke: a single-blind, randomized, controlled multicenter trial // Stroke. — 1998; 29: 785—792.
12. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. Mini-mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians // J. Psychiat. Res. — 1975. — V. 12. — P. 189—198.
13. Godbout CJ, Johns JS. In: Physical Medicine and Rehabilitation / P. J. Potter et al. (eds.). — Medicine, 2002.
14. Netz J., Lammers T., Homberg V. Reorganization of motor output in the nonaffected hemisphere after stroke // Brain. — 1997; 120: 1579—1586.
15. Dijkhuizen R., Ren J.-M., Mandeville J. et al. Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke. Proc. Natl. Acad. Sci. — 2001; 98: 12766—12771.
16. Muellbacher W., Artner C., Mamoli B. The role of the intact hemisphere in recovery of midline muscles after recent monohemispheric stroke. // J. Neurol. — 1999; 246: 250—256.
17. Yatsu F. M., Grotta J. C., Pettigrew L. C. Stroke: 100 Maxims. St. Louis etc.: Mosby, 1995.
18. Meins W., Meier-Baumgartner H. — P., Neetz D., von Renteln-Kruse W. Predictors of favorable outcome in elderly stroke patients two years after discharge from geriatric rehabilitation // Z Gerontol. Geriatr. — 2001; 34: 395—400.
19. Kwakkel G., Kollen B., Wagenaar R. Long-term effects of intensity of upper and lower limb training after stroke: a randomized trial // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 2002; 72: 473—479.
20. Roth E., Lovell L., Harvey R. et al. Incidence of and risk factors for medical complications during stroke rehabilitation // Stroke. — 2001; 32: 523—9.

Надійшла до редакції 10.09.2007 р.

*О. А. Козьолкін, С. О. Козьолкіна,
А. А. Кузнєцов, О. В. Ромалійська*

Досвід застосування препарату Ентроп у комплексній терапії хворих у відновному періоді мозкового ішемічного інсульту

Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

Проведене комплексне клініко-інструментальне дослідження 30 хворих у відновному періоді мозкового ішемічного інсульту на тлі 30-денної терапії із застосуванням Ентропу. Виявлено мультимодальний комплексний вплив Ентропу на центральну нервову систему, клініко-електронейрофізіологічно підтверджені виражені антиамнестичний, антиастенічний та тимостабілізуючий ефекти препарату у порівнянні з пірацетамом. Це дозволяє рекомендувати курсовий прийом Ентропу у комплексній терапії осіб, які перенесли мозковий ішемічний інсульт, для оптимізації нейрореабілітаційних заходів.

*A. A. Kozelkin, S. A. Kozelkina,
A. A. Kuznetsov, O. V. Romaliyska*

Experience of Entrop administration in complex therapy of patients who had ischemic stroke

*Zaporizhzhya State medical University
(Zaporizhzhya)*

Complex clinical and instrumental examination of 30 patients was made in restorative period of cerebral ischemic stroke against the background of 30-day long therapy with Entrope. Multimodal influence on central nervous system was revealed. Antiamnestic, antiasthenic, thymostabilizative effects as compared with piracetam were confirmed by clinical, electroneurophysiological data. Entrope is indicated in complex therapy of patients who had cerebral ischemic stroke for optimization of neurorestorative period.

УДК 616.831-005.1-071.7

*Н. В. Пашковська, канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, фізіотерапії, ендокринології та інфекційних хвороб
Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)*

ОСОБЛИВОСТІ ФІБРИНОЛІТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇЇ СТАДІЇ

Цереброваскулярні захворювання становлять провідну причину інвалідизації та смертності населення як в Україні, так і в усьому світі [1]. На сьогодні не викликає сумніву існування причинно-наслідкового зв'язку між наявністю цукрового діабету (ЦД) й високим ризиком розвитку розладів мозкового кровообігу, у тому числі дисциркуляторної енцефалопатії та судинної деменції [4, 5]. За визначенням ВООЗ, ЦД останнім часом набуває ознак неінфекційної епідемії. На сьогодні в усьому світі налічується 240 млн хворих на ЦД, а до 2030 р. ця кількість зросте до 330, а можливо, й до 500 млн. Станом на 1.01.2007 р. в Україні зареєстровано 1 048 375 хворих на ЦД, що становить 2242,6 випадків на 100 тис. населення [6]. Внаслідок цього надзвичайно гостро стоїть питання зростання поширеності хронічних ускладнень ЦД, вивчення механізмів їх виникнення, діагностичних особливостей та розробки ефективних засобів лікування та профілактики.

Ураження центральної нервової системи за ЦД виникають внаслідок гострих, підгострих і хронічних діабетичних обмінних і судинних порушень, що клінічно проявляються діабетичною енцефалопатією (ДЕ) [2].

Численні дослідження показали, що ключовими патогенетичними ланцюгами розвитку ДЕ є гіперглікемія, гіперінсулінемія (ендо-, екзогенна), інсулінова резистентність, які ведуть до порушення метаболізму міоїнозиту, активації сорбітолового шляху, посилення неферментативного глікозилювання білків, тканинної гіпоксії, гіперпродукції інсуліноподібних та інших факторів росту на тлі гемодинамічних змін, порушень вуглеводного, ліпідного, білкового обміну тощо [4, 6].

Порушення системи гемостазу за ЦД проявляються зростанням внаслідок хронічної гіперглікемії тромбогенних властивостей крові. Так, численні експериментальні та клінічні дослідження показали, що за ЦД має місце збільшення концентрацій факторів коагуляції — таких, як інгібітор активатора плазміногену, фактор фон Віллебранда, фібриноген, фактор VII і комплекс тромбін-антитромбін, особливо у зв'язку з патологією

великих і дрібних судин із недостатнім контролем глікемії [10]. Рівні цих факторів, особливо фібриногену, фактора VII і комплексів тромбін-антитромбін мають ключове значення для збереження початкового матриксу згустку після перетворення фібриногену у фібрин у місці ушкодження ендотелію [7]. Крім того, у хворих на ЦД посилені агрегація й адгезія тромбоцитів [11], що пов'язано зі значним підвищенням мобілізації внутрішньоклітинного кальцію в цих клітинах, посиленням обігу фосфоінозитиду й фосфориляції легких ланцюгів міозину. Також доведено, що на тлі ЦД відбувається порушення процесу ослаблення утворення згустку та гальмування фібринолізу [7].

Проте питання особливостей показників плазматичного фібринолізу та протеолізу у хворих на ДЕ залежно від її стадії залишається поза увагою дослідників.

Мета нашого дослідження полягала у з'ясуванні особливостей показників фібринолітичного потенціалу та протеолітичної активності плазми крові хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від її стадії.

Для цього було обстежено 80 осіб (65 хворих на ДЕ, що перебували на лікуванні в стаціонарному відділенні Чернівецького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру, неврологічному відділенні Чернівецької обласної психіатричної лікарні, відділенні хірургії судин Чернівецької обласної клінічної лікарні та 25 практично здорових осіб, що склали контрольну групу). ДЕ I стадії було діагностовано у 23, II — у 25, III — у 17 пацієнтів.

Діагноз ДЕ встановлювався на підставі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного ендокринологічного, неврологічного та психічного статусу, даних доплерографії магістральних артерій голови, комп'ютерної рентгенівської та магнітно-резонансної томографії, загальноприйнятних лабораторних методик. Протеолітичну й фібринолітичну активність плазми крові визначали, використовуючи азосубстрати фірми «Simko» Ltd. (Україна): азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків) і азокол (лізис колагену) [3].