



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
кафедра нервных
болезней

Опыт применения Фенотропила в постинсультном периоде

А.Б. Локшина

Адрес для переписки: Анастасия Борисовна Локшина, aloksh@mail.ru

В статье анализируются результаты исследований, в которых изучалось применение в постинсультном периоде оригинального отечественного препарата Фенотропил, обладающего ноотропным, антиастеническим и антидепрессивным свойствами. Отмечается, что терапевтический профиль препарата, а также опыт его применения при когнитивных нарушениях различной этиологии позволяют ожидать заметного улучшения состояния пациентов, особенно при сочетанных когнитивных и эмоционально-аффективных расстройствах, а также при значительной выраженности нарушений внимания и других когнитивных расстройств нейродинамического характера.

Ключевые слова: острые нарушения мозгового кровообращения, когнитивные нарушения, Фенотропил

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем

современности. О широкой распространенности церебрального инсульта свидетельствуют данные Всемирной федерации неврологов (World Federation of

Neurology, WFN), согласно которым ежегодно в мире регистрируется не менее 15 млн инсультов. В России заболеваемость инсультом составляет 3,4 на 1000 человек в год. В абсолютных цифрах это более 450 000 новых инсультов ежегодно [1–3]. В большинстве стран мира острые нарушения мозгового кровообращения входят в четверку самых частых причин смертности, также инсульт является самой частой причиной инвалидности. У 80% выживших после инсульта развивается та или иная степень ограничений в повседневной жизни [1, 3, 4]. Непосредственной причиной ограничений повседневной активности пациента становятся не только двигательные и сенсорные, но и когнитивные нарушения. По эпидемиологическим данным, у 4–6% пациентов, перенесших нетяжелый инсульт,



в последующие шесть месяцев развивается деменция. Через 5 лет этот показатель увеличивается до 20–25%. Еще более часто выявляются недементные (легкие или умеренные) когнитивные нарушения [1, 5–9].

К постинсультным когнитивным нарушениям относится снижение когнитивных функций, которое было впервые диагностировано после перенесенного ОНМК. В большинстве публикаций к постинсультным когнитивным нарушениям относят когнитивные нарушения, выявленные в первые 6–12 месяцев после инсульта [1, 2, 6, 10–13]. При этом очень важно учитывать, что больные с постинсультными когнитивными нарушениями – это патогенетически разнородная группа пациентов, объединяющим фактором для которых является лишь временная связь между развитием когнитивных нарушений и перенесенным ОНМК. Чаще всего инсульту предшествует поражение головного мозга сосудистой или иной природы, которое может быть как выраженным, так и малосимптомным. Так, по данным Н.В. Вахниной и соавт., доинсультная деменция выявляется в 26% случаев постинсультных когнитивных нарушений, а недементные когнитивные нарушения отмечались до возникновения инсульта у 64% пациентов [10].

Основные патогенетические варианты постинсультных когнитивных нарушений:

- когнитивные нарушения, связанные с инфарктом (или кровоизлиянием) в стратегически важной для когнитивных функций зоне головного мозга;
- когнитивные нарушения в результате декомпенсации доинсультного бессимптомного или малосимптомного сосудистого поражения головного мозга (инсульт на фоне существующей дисциркуляторной энцефалопатии);
- когнитивные нарушения в результате декомпенсации доинсультного бессимптомного или малосимптомного нейродеген-

ративного поражения головного мозга;

- смешанные варианты [1, 10].

Важно отметить, что при благоприятном течении ишемического инсульта вслед за острым возникновением неврологической симптоматики наступает ее стабилизация и постепенный регресс. В основе этого лежит процесс, в результате которого неповрежденные отделы головного мозга берут на себя функции пострадавших отделов. Иногда он обозначается как процесс «переобучения» нейронов. На клеточном уровне этот процесс сопровождается коллатеральным спраутингом, образованием новых дендритов и синапсов между нейронами, изменением электрофизиологических свойств нейрональных мембран. Этот процесс, несомненно, вызывает повышение энергетических и метаболических «затрат» на клеточном уровне. Значительную роль играет активная двигательная, речевая и когнитивная реабилитация в восстановительном периоде ишемического инсульта. При этом важно как можно более раннее начало реабилитационных мероприятий и их систематическое проведение как минимум в течение первых 6–12 месяцев после ОНМК. В эти сроки темп восстановления утраченных функций максимален. Однако показано, что реабилитационные мероприятия оказывают положительный эффект и в более поздние сроки [1, 3].

Значительное место в терапии больных в восстановительном периоде инсульта занимают препараты, стимулирующие нейрональный метаболизм. Подобным фармакологическим эффектом обладают вазоактивные препараты (винпоцетин, Гинкго билоба, пентоксифиллин, ницерголин и др.), пептидергические и аминокислотные препараты (Церебролизин и др.), предшественники нейромедиаторов (холина альфосцерат) и производные пирролидона [5, 14].

Одной из наиболее перспективных в плане терапевтических

Для терапии когнитивных нарушений в восстановительном периоде ишемического инсульта весьма перспективным лекарственным средством является синтезированный российскими учеными оригинальный препарат Фенотропил.

возможностей разработок последних десятилетий является Фенотропил (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон) [15]. В последние годы данный препарат стал широко использоваться в неврологической практике как у пациентов с когнитивными расстройствами, так и при других последствиях ишемического инсульта.

Фенотропил был синтезирован отечественными учеными в конце 70-х гг. XX века и в течение длительного времени использовался исключительно в космической медицине в качестве препарата, позволяющего космонавтам преодолевать высокие нагрузки космического полета. В последние годы препарат стал широко применяться в клинической практике, в том числе для терапии когнитивных нарушений различной этиологии. Фармакологический спектр Фенотропила представлен ноотропным, анксиолитическим, антиоксидантным действием. Согласно проведенным к настоящему времени экспериментальным и клиническим исследованиям, Фенотропил значительно превосходит пиррацетам по ноотропной активности и оказывает дополнительные психоактивирующие и анксиолитические эффекты. Так, по данным В.И. Ахапкиной и соавт. [16], антиамнестическое действие Фенотропила в дозах 25–100 мг/кг в 12,5–40 раз превышает действие пиррацетама в дозе 300–1200 мг/кг. Известны и другие фармакологические эффекты Фенотропила. Показано, что препарат стимули-



Согласно проведенным экспериментальным и клиническим исследованиям, Фенотропил значительно превосходит пирацетам по ноотропной активности и оказывает дополнительные психоактивирующие и анксиолитические эффекты.

рует окислительно-восстановительные процессы, увеличивает утилизацию глюкозы, повышает энергетический потенциал за счет ускорения оборота АТФ, повышает активность аденилатциклазы и глутаматдекарбоксилазы, усиливает синтез ядерной РНК. В дозах 100–300 мг/кг увеличивает содержание дофамина, норадреналина и серотонина [16].

В настоящей публикации мы бы хотели остановиться на исследованиях, в которых изучалось применение Фенотропила у пациентов, перенесших инсульт.

Г.Н. Бельская и соавт. оценивали эффективность Фенотропила в остром периоде нетяжелого ишемического инсульта. 30 пациентов (средний возраст $56,2 \pm 2,4$ года) получали Фенотропил в дозе 100 мг в сутки в течение 30 дней. Контрольную группу составили 12 пациентов (средний возраст $55,6 \pm 2,4$ года), которые получали пирацетам в дозе 1600 мг в сутки. Между группами не было достоверных отличий по полу, возрасту и тяжести инсульта. Проведенное наблюдение показало, что на фоне лечения Фенотропилом отмечался более выраженный регресс когнитивных и других неврологических нарушений, чем на фоне терапии пирацетамом. Кроме того, на фоне применения ноотропных препаратов по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) была зафиксирована оптимизация биоэлектрической активности головного мозга в виде уменьшения выраженности медленноволновой и пароксизмальной активности и увеличения выраженности нормальных

ЭЭГ-ритмов. Указанная тенденция достигала статистической значимости только в группе Фенотропила [17].

Эффективность Фенотропила в восстановительном периоде ишемического инсульта изучали М.М. Герасимова и соавт. В данном исследовании Фенотропил применялся в дозе 100 мг в сутки у 20 пациентов после острого периода ишемического инсульта в течение 30 дней. Больных разделили на две группы с учетом выраженности неврологического дефицита. В 1-ю группу вошли 7 пациентов (старше 60 лет) с выраженным неврологическим дефицитом (синдром внутренней капсулы, афазия, эмоционально-волевые расстройства). Во 2-ю группу вошли 13 пациентов (31–60 лет) с умеренно выраженным неврологическим дефицитом, у которых отмечались пирамидный синдром различной выраженности и нарушения сна. На фоне терапии было отмечено значительное восстановление нарушенных функций – двигательных, мнестических, чувствительных. Результат лечения Фенотропилом оценивался как хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный. Хороший результат (полное восстановление функций, значительный регресс неврологической симптоматики) отмечался у 40% больных 1-й группы и у 85% больных 2-й группы. Удовлетворительный (уменьшение выраженности неврологической симптоматики) был зафиксирован у 50% и 15% больных соответственно 1-й и 2-й групп. Неудовлетворительный эффект (отсутствие динамики) определялся только у 10% больных 1-й группы. Клинической эффективности препарата соответствовала положительная динамика иммунологических показателей. Особенно значимым при сравнении с контрольной группой было снижение титра антител к основному белку миелина [18].

В исследование Л.В. Багирь и соавт. были включены 120 пациентов в раннем восстанови-

тельном периоде ишемического инсульта [19]. Из них инфаркт в бассейне правой средней мозговой артерии перенесли 50 (41,7%) человек, левой средней мозговой артерии – 54 (45%), в вертебробазилярном бассейне – 16 (33,3%) пациентов. Давность перенесенного инсульта колебалась от 28 до 262 дней, составляя в среднем $118,5 \pm 4,6$ дня. У 77 (64,2%) обследованных больных признаки перенесенного инфаркта головного мозга были зафиксированы при помощи компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга. Для оценки эффективности проводимой терапии использовали балльную оценку выраженности неврологических симптомов; краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE); оценку активности пациента в повседневной жизни (индекс Бартел); шкалу общего клинического впечатления; балльную оценку переносимости и эффективности препарата (0–5 баллов).

При неврологическом осмотре у большинства больных были выявлены координаторные (84,17%), чувствительные (95%) и двигательные (70,8%) нарушения в виде умеренного правостороннего гемипареза – у 43 (35,8%) пациентов, левостороннего гемипареза – в 42 (35,0%) случаях. Реже встречались речевые расстройства: элементы моторной афазии – у 19 пациентов, сенсорной – у 3, смешанная афазия – у 5 человек. Когнитивные расстройства со средним баллом по краткой шкале оценки психического статуса $23,6 \pm 0,5$ были отмечены у 69 (68%) больных. Индекс активности повседневной жизни Бартел составил в среднем $72,7 \pm 1,6$, что соответствует умеренной зависимости больного от окружающих. В целом тяжесть инсульта у пациентов, включенных в исследование, при балльной оценке от 0 (нет изменений) до 7 (очень грубый дефицит) рассматривалась как умеренно выраженный дефицит – $4,05 \pm 0,06$ балла.



Терапевтический профиль Фенотропила позволяет ожидать улучшения состояния пациентов в постинсультном периоде, особенно при сочетании когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений, а также при когнитивных расстройствах нейродинамического характера.

Все больные были разделены на две группы: 80 пациентов 1-й группы получали монотерапию Фенотропилем в дозе 100 мг (1 таблетка) однократно утром в течение 30 дней; 2-ю группу составили 40 человек, принимавших Фенотропил в суточной дозе 200 мг (по 1 таблетке 2 раза в день) в течение 30 дней. По клиническим проявлениям группы были статистически однородны и сопоставимы. Статистически достоверное улучшение прослеживалось при оценке когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса: в среднем суммарный балл по данной шкале увеличился на 2,6 ($p < 0,001$). Помимо этого, достоверно уменьшилась общая тяжесть постинсультных неврологических расстройств ($p < 0,001$) и повысилась активность больных в сфере повседневной жизнедеятельности – по индексу Бартел ($p < 0,05$) во всех группах пациентов. Отмечалось также статистически достоверное уменьшение выраженности эмоциональных расстройств у пациентов всех групп, нарушений сна. Терапевтический эффект разной степени выраженности при балльной оценке наблюдали у всех пациентов (100%), в том числе очень хороший – у 11 (9,13%), хороший – у 80 (66,7%) больных и удовлетворительный – у 29 (24,17%) человек. При анализе по группам клиническая эффективность была несколько выше при лечении пациентов 2-й группы за счет достоверных улучшений со стороны неврологического статуса (степени выраженности пареза, чувствительных

и координаторных расстройств). Однако повышение дозы препарата достоверно ухудшало его субъективную переносимость у пациентов группы 2 [19].

В исследовании А.Ю. Савченко и соавт. [20] обследовали 99 больных в возрасте 40–60 лет с энцефалопатией, развившейся в отдаленном периоде после острых нарушений мозгового кровообращения, травм мозга и операций по поводу церебральных глиом. Авторы отметили общность механизмов формирования повреждения головного мозга при этих состояниях, в связи с чем посчитали возможным использование общих неспецифических методов лечения, направленных на восстановление гемодинамики, метаболизма головного мозга и устранение неврологического дефицита. Пациенты были разделены на 3 группы. В первую вошли 30 пациентов, которые перенесли ОНМК в бассейне средних мозговых артерий. Вторую группу составили 33 больных, перенесших черепно-мозговую травму в виде ушибов головного мозга средней или тяжелой степени в области лобной или теменной доли. В третью группу было включено 36 пациентов после операции в связи с глиальными новообразованиями лобной или теменной доли. Все пациенты последней группы перенесли комбинированное (хирургическое и лучевое) лечение, и при катамнестическом обследовании признаков продолженного роста опухоли у них обнаружено не было. Перечисленные поражения головного мозга у всех больных указанных групп имели место за 1–3 года до обследования. Контрольную группу составили 24 пациента 29–55 лет без органической патологии головного мозга. Фенотропил использовали в дозе 200 мг/сут в течение месяца. На фоне стабильной картины изменений мозга по данным компьютерной томографии Фенотропил оказывал наиболее выраженное влияние на нарушение двигательных функций: уменьшал степень парезов в мышцах конечностей

и лица, улучшал координацию движений, высшие мозговые функции, память, внимание, счет. В том числе по краткой шкале оценки психического статуса тенденция к нарастанию показателей данной шкалы отмечалась во всех группах, преимущественно по показателям внимания, счета и памяти, где различия носили достоверный ($p < 0,05$) характер. Отчетливо увеличивался во всех группах суммарный показатель данного теста ($p < 0,05$). Межгрупповых различий не было зарегистрировано. У пациентов повышались мобильность, бытовая активность, уменьшились дискомфорт, ощущение тревоги, депрессия. На ЭЭГ обнаружены увеличение мощности альфа- и бета-ритмов, снижение элементов пароксизмальной активности, медленных волн и общая тенденция к ее нормализации.

Таким образом, применение препаратов ноотропного ряда патогенетически обосновано и имеет клинические подтверждения эффективности при когнитивных нарушениях различной этиологии. При этом, по данным нескольких исследований, показано, что для терапии когнитивных нарушений в восстановительном периоде ишемического инсульта весьма перспективным лекарственным средством является синтезированный российскими учеными оригинальный препарат Фенотропил. Данный препарат сочетает в себе ноотропный, антиастенический и антидепрессивный эффекты. Терапевтический профиль Фенотропила, а также проведенные ранее исследования эффективности данного препарата при когнитивных нарушениях различной этиологии, в том числе в постинсультном периоде, позволяют ожидать заметного улучшения состояния пациентов, особенно при сочетании когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений, а также при значительной выраженности нарушений внимания и других когнитивных расстройств нейродинамического характера. *



Литература

1. Захаров В.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга // Consilium medicum. 2012. Т. 14. № 9. С. 38–43.
2. Захаров В.В. Лечение ишемического инсульта // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 4. № 4. С. 3–6.
3. Яхно Н.Н., Виленский Б.С. Инсульт как медико-социальная проблема // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 12. С. 807–815.
4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. Т. 2. М., 2005. С. 232–303.
5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГэотарМед, 2003. 150 с.
6. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke // Eur. J. Neurol. 2001. Vol. 8. № 6. P. 621–627.
7. Pasquier F., Henon H., Leys D. Risk factors and mechanisms of post-stroke dementia // Rev. Neurol. (Paris). 1999. Vol. 155. № 9. P. 749–753.
8. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? // J. Neurol. 1997. Vol. 244. № 3. P. 135–142.
9. Tham W., Auchus A.P., Thong M. et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients // J. Neurol. Sci. 2002. Vol. 203–204. P. 49–52.
10. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Вахнина Н.В. и др. Постинсультные когнитивные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. 2008. № 22. С. 16–21.
11. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. Прил. 1. С. 53–57.
12. Левин О.С., Усольцева Н.И., Дударова М.А. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Российский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 20–24.
13. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The national institute of neurological disorders and stroke rt-PA stroke study group // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. № 24. P. 1581–1587.
14. Одинак М.М., Емельянов А.Ю., Ахапкина В.И. Применение Фенотропила при лечении последствий черепно-мозговых травм // XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (19–23 апреля 2004). Тезисы докладов. М., 2004. С. 278.
15. Ахапкина В.И. Эффективность Фенотропила как родоначальника класса модуляторов с соразмерным влиянием при экспериментальном инсульте различной этиологии // Нервные болезни. 2013. № 2. С. 17–26.
16. Ахапкина В.И., Воронина Т.А. Сравнительная характеристика ноотропной активности препарата Фенотропил // XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (19–23 апреля 2004). Тезисы докладов. М., 2004. С. 70.
17. Бельская Г.Н., Деревянных Е.А., Макарова Л.Д. и др. Опыт применения Фенотропила при лечении больных в остром периоде инфаркта головного мозга // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 1. С. 25–28.
18. Герасимова М.М., Чичановская Л.В., Слезкина Л.А. Клинико-иммунологические аспекты влияния Фенотропила на последствия церебрального инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. № 5. С. 63–64.
19. Багирь Л.В., Батышева Т.Т., Бойко А.Н. и др. Опыт применения Фенотропила при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Consilium medicum. 2006. № 8. С. 38–43.
20. Савченко А.Ю., Захарова Н.С., Степанов И.Н. Лечение последствий заболеваний и травм головного мозга с помощью Фенотропила // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 12. С. 22–26.

Experience of using Phenotropil during post-stroke period

A.B. Lokshina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Neurology Department

Contact person: Anastasiya Borisovna Lokshina, aloksh@mail.ru

Here, the data obtained from different studies are being analyzed, when a novel domestic medicinal preparation Phenotropil having nootropic, antiasthenic and antidepressant activities was investigated in patients during post-stroke period. It was noted that both therapeutic profile and experience of administering Phenotropil under cognitive impairments of different etiology let to expect a markedly improved patient's condition, especially in case of combined cognitive and emotional-affective disorders as well as in patients with disorders of attention of considerable severity and other cognitive disorders of neurodynamic type.

Key words: acute cerebrovascular accident, cognitive impairments, Phenotropil

Неврология