

doi: 10.17116/jnevro2014114121104-111

## Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ)

А.И. ФЕДИН, Э.Ю. СОЛОВЬЕВА, О.П. МИРОНОВА, А.В. ФЕДОТОВА\*

ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

### Treatment of asthenic syndrome in patients with chronic brain ischemia: results of the non-interventional observational program TRIUMPH

A.I. FEDIN, E.Y. SOLOVYOVA, O.P. MIRONOVA, A.V. FEDOTOVA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

**Цель исследования** — изучение выраженности астенического синдрома (АС) при хронической ишемии головного мозга (ХИМ) в условиях первичного звена здравоохранения. **Материал и методы.** В исследование были включены 1170 пациентов с ХИМ в возрасте 45—65 лет, лечившихся фенотропилом в дозе 100 мг в течение 2 и 3 мес. Больные обследовались клинически и по шкале астении MFI-20. **Результаты и обсуждение.** В исследуемой группе выявлена высокая частота АС по всем подшкалам шкалы MFI-20. На фоне терапии фенотропилом уже к концу 1-го месяца лечения достоверно уменьшалась выраженность АС. Данная динамика сохранялась к концу 2-го и 3-го месяцев лечения. Через 3 мес от начала терапии фенотропилом было получено более чем двукратное снижение выраженности симптомов астении. Отмечено быстрое и выраженное уменьшение АС у пациентов более молодого возраста.

**Ключевые слова:** астенический синдром, хроническая ишемия мозга, шкала астении MFI-20, фенотропил.

**Objective.** To assess the severity of asthenic syndrome (AS) in chronic brain ischemia (CBI) in primary health care settings. **Material and methods.** The study included 1170 patients with brain ischemia, aged 45—65 years, treated with phenotropil in dose 100 mg during 2 and 3 months. Clinical examination and MFI-20 subscales were administered. **Results and conclusion.** The high incidence of asthenic syndrome was observed across all MFI-20 subscales. The decrease in asthenic syndrome severity was significant already in the end of the first month of treatment with phenotropil. Such dynamics maintained to the end of the second and third month of treatment. More than 2-fold decrease in the severity of asthenia symptoms was achieved in all subgroups 3 months after treatment. More rapid and apparent decrease in asthenic syndrome was observed in younger patients.

**Key words:** asthenic syndrome, chronic brain ischemia, MFI-20 questionnaire for asthenia, phenotropil.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) включают группу болезней головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения. В соответствии с МКБ-10 ЦВЗ выделены в блок рубрик I60—I69 (в классе «Заболевания системы кровообращения»), где они подразделяются на острые (I60—I62) и хронические формы (I65—I69). Достоверных данных о количестве больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения в России нет, однако, по оценкам специалистов, заболеваемость хроническими формами ЦВЗ превышает 700 человек на 100 000 населения [1].

В МКБ-10 разделы с рубриками I65—I69 содержат разные хронические формы ЦВЗ: окклюзии и стенозы, аневризмы (без разрыва) сосудов головного мозга, подкорковую атеросклеротическую и гипертоническую энцефалопатию, болезнь moyama, церебральные артерииты, тромбозы венозных синусов, не осложненные инфарктом

мозга, а также последствия (после 1 года) перенесенного инсульта. Для постановки диагноза уточненной формы хронического ЦВЗ требуется проведение широкого комплекса инструментальных и лабораторных методов исследования.

В клинической практике для обозначения сосудистой дисфункции мозга, обусловленной хронической гипоперфузией церебральных структур без уточнения ведущего этиопатологического фактора, наиболее широко используется термин «хроническая ишемия мозга» (ХИМ), отражающий недифференцированную форму хронической церебральной сосудистой патологии (в МКБ-10 рубрика I67.8). ХИМ является заболеванием, обусловленным процессом прогрессирующего диффузного поражения головного мозга с хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения [2]. Термин «ХИМ» должен использоваться в соответствии с МКБ-10 вместо ши-

роко используемого ранее термина «дисциркуляторная энцефалопатия».

Основными клиническими проявлениями ХИМ являются нарушения в эмоциональной сфере, двигательные расстройства, ухудшение памяти и способности к обучению [3].

Клиническая картина ХИМ имеет прогрессирующее развитие и по выраженности симптоматики делится на три стадии: начальные проявления, субкомпенсация и декомпенсация. На стадии I доминируют стойкие полиморфные субъективные расстройства в виде головной боли и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти, внимания, мотивации и волевых реакций, головокружения, неустойчивости при ходьбе, нарушения сна, сексуальных расстройств. На этой стадии, как правило, еще не происходит формирования отчетливых очаговых неврологических синдромов, ядром клинической картины является астенический симптомокомплекс.

Набор жалоб больных со II стадией ХИМ сходен с таковыми при стадии I, хотя ухудшается трудоспособность, нарастает частота нарушений памяти, головокружений, неустойчивости при ходьбе, жалоб на головную боль и другие астенические проявления. Более отчетливой становится очаговая симптоматика, усиливаются интеллектуально-мнестические и эмоциональные нарушения.

На стадии III число активных жалоб уменьшается, что связано со снижением критики больных к своему состоянию. Сохраняются жалобы на снижение памяти, неустойчивость при ходьбе, шум и тяжесть в голове, нарушения сна. У больных с III стадией ХИМ выделяется несколько ведущих очаговых неврологических синдромов. Больные оказываются по существу неработоспособными, резко нарушается их социальная и бытовая адаптация [4–6].

Одним из ведущих синдромов на начальных стадиях заболевания является астения (АС) [7]. Термин и нозологическая принадлежность АС требуют уточнения. АС можно характеризовать как общую реакцию организма на любое состояние, угрожающее истощением энергетических ресурсов. Соответственно, снижение активности следует расценивать как универсальный психофизиологический механизм сохранения жизнедеятельности системы [8]. Наиболее часто в клинической практике снижение общей активности проявляется жалобами на усталость и утомление, которые являются неспецифическими симптомами. Они сопровождают различные заболевания или физиологическое состояние, возникающее после выполнения чрезмерной нагрузки. Как правило усталость — транзиторный симптом, возникающий после нагрузки и прекращающийся спонтанно без какого-либо лечения после отдыха. Усталость, возникающая на фоне привычных для индивидуума умственных или физических нагрузок и сохраняющаяся после отдыха, обозначается термином «астения», что в переводе с греческого языка означает «бессилие», «отсутствие сил» [9, 10].

Ведущее значение в развитии АС принадлежит нарушению функции восходящей ретикулярной активирующей системы ствола мозга (ВРАС) и зрительного бугра [11, 12]. ВРАС представляет собой плотную нейрональную сеть, ответственную за управление энергетическими ресурсами организма. ВРАС участвует в контроле координации произвольных движений, автономной и эндокринной функций, сенсорном восприятии, запоминании и

активации коры головного мозга. Благодаря большому количеству нейрофизиологических связей ВРАС играет важную роль в физической активности, модуляции психологического отношения, аффективного выражения, а также в интеллектуальных функциях.

АС является сигналом о перегрузке ВРАС и плохом управлении энергетическими ресурсами организма. Это сигнал тревоги, информирующий индивидуума о необходимости временного прекращения умственной или физической деятельности. Снижение активности — это универсальный психофизиологический механизм сохранения жизнедеятельности системы в случае любой угрожающей ситуации, который действует по принципу: меньше активности — меньше потребности в энергии [12].

Особенности развития АС в значительной степени зависят от ее этиологии. Астенические симптомы развиваются постепенно, дебютируя повышенной утомляемостью в сочетании с раздражительностью на фоне постоянного стремления к выполнению физической или интеллектуальной работы даже в обстановке, благоприятной для отдыха.

При усугублении АС появляется эмоциональная лабильность, усиливается раздражительность и повышенная тревожность, которые могут сочетаться со слезливостью и снижением настроения, быстро наступающим бессилием, гиперестезией (гиперчувствительностью к звукам, запахам, свету, прикосновениям до их полной переносимости). Появляются жалобы на снижение концентрации внимания и работоспособности, нарушения памяти (преимущественно кратковременной, трудности в воспроизведении ранее усвоенной информации). В более тяжелых случаях АС сопровождается пассивностью и апатией, снижением мотиваций.

Астенический синдром часто сопровождается дневной сонливостью при трудностях засыпания и поверхностном ночном сне, метеозависимостью [13]. Наряду с усталостью, отсутствием мотиваций отмечаются следующие характерные клинические проявления АС: физические (мышечная слабость, снижение выносливости), болевые (миалгии, головные боли напряжения, кардиалгии, абдоминалгии, боли в спине), интеллектуальные, (расстройства внимания, способности к концентрации, нарушения памяти и бдительности), психологические (отсутствие уверенности в себе, снижение мотиваций), сексуальные (отсутствие либидо, снижение эрекции), вегетативные (гипергидроз, гиперемия лица, холодные бледные конечности, тахикардия, полиурия, колебания) [14].

Симптомокомплекс астенического состояния включает три составляющих: проявление собственно АС; расстройства, обусловленные лежащим в основе АС патологическим состоянием; расстройства, обусловленные реакцией личности на болезнь [15]. Вторая составляющая является тем признаком, который лежит в основе современной классификации астенических состояний. Органическая АС, доля которой во всех астенических состояниях составляет 45%, развивается на фоне хронических, часто прогрессирующих органических (неврологических), психических и соматических заболеваний. К ним относятся инфекционные, эндокринные, гематологические, неопластические, гепатологические, неврологические, психические (прежде всего шизофрения, злоупотребление психоактивными веществами) и другие болезни. В отличие от органической, функциональная (реактив-

ная) АС, составляет 55% в общей выборке АС и характеризуется прежде всего принципиальной обратимостью, включается в структуру ограниченных во времени патологических состояний или возникает вслед за ними. К их числу относятся острая АС, возникающая как реакция на острый стресс или значительные перегрузки на работе — психические или физические (АС перенапряжения); хроническая АС, появляющаяся вслед за родами (послеродовая), инфекционными заболеваниями (постинфекционная) или в структуре синдрома отмены лекарств, кахексии и других. Отдельно выделяется психическая АС, при которой астенический симптомокомплекс включен в структуру функциональных пограничных психических расстройств (тревога, депрессия и др.) [15].

Клинически выделяют два варианта астенических расстройств: *гипертеническую АС*, характеризующуюся сверхвозбудимостью сенсорного восприятия с повышенной восприимчивостью нейтральных в норме внешних раздражителей (переносимость звуков, света и др.), возбудимостью, повышенной раздражительностью, нарушениями сна и др.; *гипостеническую АС*, основным элементом которой является снижение порога возбудимости и восприимчивости к внешним стимулам с вялостью, повышенной слабостью, дневной сонливостью [15].

Для лечения АС применяются различные классы лекарственных средств: психотропные, психостимуляторы, иммуностимулирующие и противоиные препараты, общеукрепляющие и витаминные препараты, пищевые добавки. Использование для решения данной проблемы в качестве средства выбора психостимуляторов является крайне нежелательным в связи с установленными данными о возможности злоупотребления ими с формированием явлений зависимости [13]. Традиционно при лечении астенического синдрома применяются препараты, улучшающие мозговой метаболизм: пирацетам, энцефабол, гамма-аминомасляная кислота, инстенон, препараты гинкго билоба [16—18]. Ноотропные препараты наиболее полно отвечают требованиям как по спектру фармакологических эффектов, так и по уровню безопасности применения лекарственных средств в практике [16].

В 2003 г. Минздравом РФ был разрешен к промышленному выпуску новый отечественный ноотропный препарат — фенотропил (N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон). Наличие асимметричного атома углерода в положении 4-го молекулярного ядра принципиально отличает его от веществ из группы пирролидона (пирацетам, анирацетам, прамирацетам, леветирацетам).

По результатам экспериментальных и клинических исследований фенотропил значительно превосходит пирацетам по ноотропному, антигипоксическому и антиоксическому действиям [17—19]. Фенотропил обладает выраженными адаптогенным, психоактивирующим, противосудорожным, антидепрессивным и анксиолитическим эффектами [17,18]. Анализ проведенных фундаментальных исследований доказывает наличие у фенотропила как специфической — нейромодуляторной, так и универсальной — юниомодуляторной активности. Универсальное модуляторное действие препарата приобретает особую актуальность в аспекте возможности реализации широты спектра его клинико-фармакологических эффектов, позволяющей оптимизировать подходы к терапии различных заболеваний, в том числе лечения астенического синдрома [20]. Оригинальные свойства фенотропила как мо-

дуляторного препарата позволили сформулировать основные положения модуляторной концепции в фармакологии [21, 22].

Впервые понятие «модуляторное вещество» было использовано Е. Florey [23]. Под «модуляторным веществом» он понимал «любые вещества клеточного, но не синаптического происхождения, влияющие на возбудимость нервных клеток и являющиеся связующим звеном в регуляторных механизмах деятельности нервной системы». В 2004 г. было дано определение нейромодуляции как направленное выделение вещества из нейронов (или глиальных клеток), которое изменяет либо эффективность синаптической передачи, либо клеточные свойства пре- и/или постсинаптического нейрона (или глиальных клеток) посредством метаболитных рецепторов [24]. Позднее В.И. Ахапкина и соавт. [21] отнесли нейромодуляторы к веществам, оказывающим соразмерное влияние и обеспечивающим соразмерную перестройку (коррекцию) функционального состояния центральной нервной системы путем неспецифического воздействия на различные нейромедиаторные системы<sup>1</sup>.

Модуляторное действие принципиально отличается от простого стимулирующего или подавляющего влияния. Его главными критериями являются соразмерность побуждающей и консолидирующей активности. Побуждающая активность проявляется в зависимости от исходного состояния организма. Так, при гиперфункциональном состоянии будет проявляться подавляющий эффект модуляторов, а при гипофункциональном — стимулирующий (принцип реверсивности). Степень выраженности модуляторного действия также будет зависеть от величины исходного изменения, при этом вне зависимости от модальности модуляторной активности (или стимуляция или подавление), она всегда ограничивается регуляторными пределами (принцип соразмерности). Таким образом, модуляторы возвращают измененный показатель в пределы так называемой нормы без риска его инверсии. Следствием этого является еще одно отличие модуляторов от стимуляторов и ингибиторов — слабая выраженность эффекта или его отсутствие при исходно нормальном уровне функционирования. Обеспечение соразмерности и реверсивности модуляторной активности возможно, если модулятор оказывает сопряженное действие на стимуляцию и подавление, при котором одно лимитируется другим (принцип сопряжения). Сопряжение процессов стимуляции и подавления подразумевает под собой консолидированную активацию как минимум нескольких центров и связей между ними (принцип консолидации) [21]. Появление нового класса препаратов (нейромодуляторы), имеющих несколько не прямых фармакологических эффектов, позволяет потенцировать действие мономодальных нейромедиаторных препаратов, приводя к достижению более быстрой и стойкой их эффективности.

Эффективность фенотропила при астенических состояниях у пациентов с ХИМ была продемонстрирована в ряде работ [25—27]. Во всех случаях исследования проводились в условиях наблюдения в специализированном

<sup>1</sup>Ахапкина В.И., Воронина Т.А., Ахапкин Р.В. Описание изобретения к патенту RU №2329804 «Вещество, обладающее нейротропной — нейромодуляторной активностью» с приоритетом от 28 марта 2006 г. с зарубежным и международным статусом действия.

стационаре на малых группах. Были показаны высокие результаты действия препарата в отношении ряда симптомов ХИМ, в том числе — в отношении астенического синдрома [25, 26]. При этом хороший результат был достигнут лишь в группах с I и II стадиями заболевания [28]. В одной из работ [25] проводилось изолированное изучение астенического синдрома при назначении фенотропила в суточной дозе 200 мг на протяжении 1 мес, что привело к значительной редукции астенической симптоматики [26]. Оценка эффективности фенотропила на редукцию астенического синдрома при ХИМ в крупных популяционных исследованиях до настоящего времени не проводилась. В связи с этим значительный интерес представляло изучение на практике применения фенотропила у пациентов, страдающих ХИМ, эффективность его в отношении редукции астенических жалоб у пациентов в условиях первичного звена здравоохранения.

В 2013 г. была проведена Всероссийская неинтервенционная<sup>2</sup> наблюдательная программа изучения практики применения фенотропила при астеническом синдроме у пациентов, страдающих хронической ишемией мозга.

Цель программы — изучение практики применения фенотропила неврологами в условиях первичного звена здравоохранения у пациентов с астеническим синдромом на фоне ХИМ.

Для достижения этой цели были выдвинуты следующие задачи: 1) определить исходные показатели АС по шкале самооценки АС астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory) у пациентов с ХИМ в условиях повседневной клинической практики; 2) исследовать практику определения рекомендованной продолжительности курса лечения фенотропилом у изучаемой группы больных; 3) определить динамику изменений по шкале MFI-20 по окончании 1- и/или 2- и/или 3-месячного курса лечения.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие врачи первичного звена здравоохранения. Для каждого больного, включенного в исследование, было предусмотрено заполнение индивидуальной регистрационной карты пациента.

Критерии включения: женщины и мужчины в возрасте от 45 до 65 лет; установленный диагноз ХИМ; решение лечащего врача назначить фенотропил в строгом соответствии с показаниями, вне зависимости от фактора включения пациента в программу; желание и способность пациента принять участие в программе и выполнять предписания врача; наличие подписанного информированного согласия на участие в программе; отсутствие выраженных когнитивных нарушений; наличие жалоб астенического характера: одно и/или более из нижеперечисленно-

го: общая слабость, повышенная физическая и/или психическая утомляемость со снижением уровня активности (дефицитом бодрости, энергии, мотивации), снижение работоспособности и концентрации внимания, потребность в дополнительном отдыхе, снижение объема и эффективности привычной деятельности, головная боль, связанная с переутомлением.

Критерии исключения: возраст младше 45 и старше 65 лет, отказ от участия в программе и/или в подписании формы информированного согласия, инсулинзависимый сахарный диабет, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, онкологическое заболевание, хроническая недостаточность печени и/или почек, неконтролируемая артериальная гипертензия >145/90 мм рт.ст., инсульт в анамнезе, существующая в анамнезе непереносимость ноотропного препарата, прием ноотропных препаратов менее чем за 90 дней до начала исследования, терапия психотропными препаратами (антидепрессанты, анксиолитики, нейролептики, ингибиторы MAO).

Всего в исследовании приняли участие 2029 пациентов. В статистический анализ были включены 1170 случаев, 859 пациентов были исключены из-за некорректного выполнения и/или заполнения протокола.

Включенные в статистический анализ пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выбранной врачом длительности курса терапии. 1-я группа пациентов принимала фенотропил в дозе 100 мг в течение 2 мес, 2-я группа — в дозе 100 мг в течение 3 мес. В свою очередь каждая группа была разделена на подгруппы в зависимости от возраста пациентов — от 45 до 54 лет и от 55 до 65 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 27 и 73% соответственно. Распределение по полу и возрасту в группах было сопоставимым (см. таблицу).

Выраженность АС оценивалась по шкале MFI-20 [28]. Шкала MFI-20 была выбрана в качестве инструмента для оценки уровня АС, так как продемонстрировала свою надежность и валидность в многочисленных исследованиях у пациентов с астеническими состояниями различной этиологии. Анкета проста в заполнении и легка в интерпретации [29]. Она состоит из 20 пунктов (утверждений), составляющих 5 подшкал: общая АС, физическая АС, снижение активности, снижение мотивации и психическая АС. Каждое утверждение оценивалось от 0 до 5 баллов. При сумме баллов больше 12 хотя бы по одной шкале и при общей сумме баллов более 60 по всем подшкалам — АС считалась значимой. В норме общее количество баллов не должно превышать 20—30.

Обработка полученных результатов была проведена с использованием статистического пакета программы SPSS-16.

<sup>2</sup>Неинтервенционные исследования необходимы потому, что данные, полученные во время контролируемых клинических исследований, не в полном объеме соответствуют показателям эффективности и безопасности в отдельных популяциях пациентов, не всегда дают исчерпывающие ответы на вопросы, возникающие в ежедневной врачебной практике. Поэтому в формате неинтервенционных постмаркетинговых наблюдений могут быть получены обобщенные данные по эффективности и безопасности терапии при длительном применении в повседневной клинической практике. В отличие от IV фазы интервенционных клинических исследований (после регистрации препарата), имеющих строгие критерии включения пациентов (даже в рамках инструкции по применению, что ограничивает популяцию пациентов, которые могут быть включены в исследование) и требующих одобрения этического комитета, разрешения МЗ РФ и проведения мониторинга, при неинтервенционных исследованиях строгие критерии включения не предусмотрены, препараты выписываются обычным образом в соответствии с условиями регистрации в стране (в соответствии с инструкцией по применению), не требуется разрешение МЗ РФ и мониторинга, но обязательно одобрение независимого комитета по этической экспертизе клинических испытаний лекарственного средства. Неинтервенционные исследования позволяют представить уточненные данные в отношении практики применения лекарственного средства в исследуемой популяции, оптимальной продолжительности курса терапии в зависимости от лечебных целей, безопасности препарата, удовлетворенности лечением и субъективной переносимости лечения.

Распределение больных по полу и возрасту в исследуемых подгруппах

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	45—54 года (n=310)	55—65 лет (n=310)	45—54 года (n=310)	55—65 лет (n=310)
Возраст пациентов, годы	49,7±2,8	59,4±3,0	50,0±2,8	59,69±3,0
	55,0±5,7 (средний по группе)		55,5±5,6 (средний по группе)	
Пол				
Ж	222 (71,6%)	273 (73,8%)	157 (73,4%)	200 (72,5%)
М	88 (28,4%)	97 (26,2%)	57 (26,6%)	76 (27,5%)

Результаты

До начала терапии фенотропилом статистически значимых различий по показателям АС между 1-й и 2-й группами, а также подгруппами в обеих группах выявлено не было. С каждым последующим визитом увеличивались различия показателей АС между возрастными подгруппами в обеих группах.

На рис. 1 показана оценка выраженности АС у пациентов 45—54 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 2 мес. Из него видно, что выраженность АС стала снижаться со 2-го визита (после 1-го месяца лечения) и продолжалась после 2-го месяца лечения (3-й визит). Выявлен интересный факт, что это снижение по общей шкале и всем подшкалам сохранялось в течение 1 мес после прекращения лечения (4-й визит). Через 3 мес от начала лечения баллы по общей шкале уменьшились на 59,1%, физической АС — на 53,9%, снижения активности — на 57,0%, снижения общей мотивации — на 49,8% и психической АС — на 58,6%.

На рис. 2 представлена оценка выраженности АС у пациентов 55—65 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 2 мес. У больных более старшей возрастной группы прослеживалась такая же тенденция, что и в предыдущей группе, но разница показателей между группами была несущественной ( $p>0,05$ ). Через 3 мес от начала лечения в этой подгруппе баллы по общей шкале уменьшились на 55,9%, физической АС — на 48,6%, снижения активности — на 53,4%, снижения общей мотивации — на 47,6% и психической АС — на 55,6%.

На рис. 3 дана оценка выраженности АС у пациентов 45—54 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 3 мес. Показано, что выраженность АС стала снижаться со 2-го визита (после 1-го месяца лечения) и продолжалась после 2-го (3-й визит) и 3-го месяцев (4-й визит) лечения. Через 3 мес от начала лечения баллы по общей шкале уменьшились на 60,5%, физической АС — на 50,7%, снижения активности — на 58,9%, снижения общей мотивации — на 52,2% и психической АС — на 58,6%.

На рис. 4 показана оценка выраженности астении у пациентов 55—65 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 3 мес. Как видно на рис. 4, у больных более старшей возрастной группы прослеживалась такая же тенденция, что и в предыдущей группе, но разница показателей между группами была несущественной ( $p>0,05$ ). Через 3 мес от начала лечения в этой подгруппе баллы по общей шкале уменьшились на 55,7%, физической АС — на 46,9%, снижения активности — на 54,0%, снижения общей мотивации — на 50,0% и психической АС — на 55,4%.

Проведение корреляционного анализа выявило прямую связь между степенью астенизации по шкале MFI-20 при 1-м визите и разностью баллов между 1-м и 4-м визитами, коэффициент корреляции  $r=0,789$  ( $p=0,001$ ). У пациентов всех подгрупп после окончания лечения отмечалось более чем двукратное снижение показателей как общей АС, так и ее разновидностей по соответствующим подшкалам. Средний балл по шкале MFI-20 после окончания лечения у пациентов в возрасте до 54 лет составлял

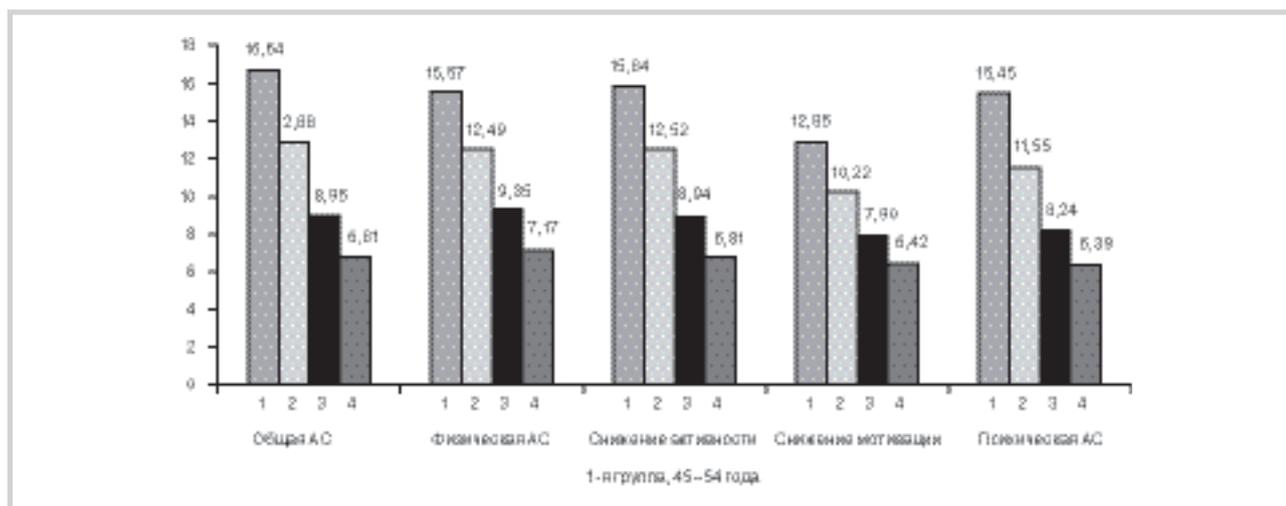


Рис. 1. Выраженность астении при визитах 1—4 по шкале MFI-20 у пациентов 45—54 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 2 мес.

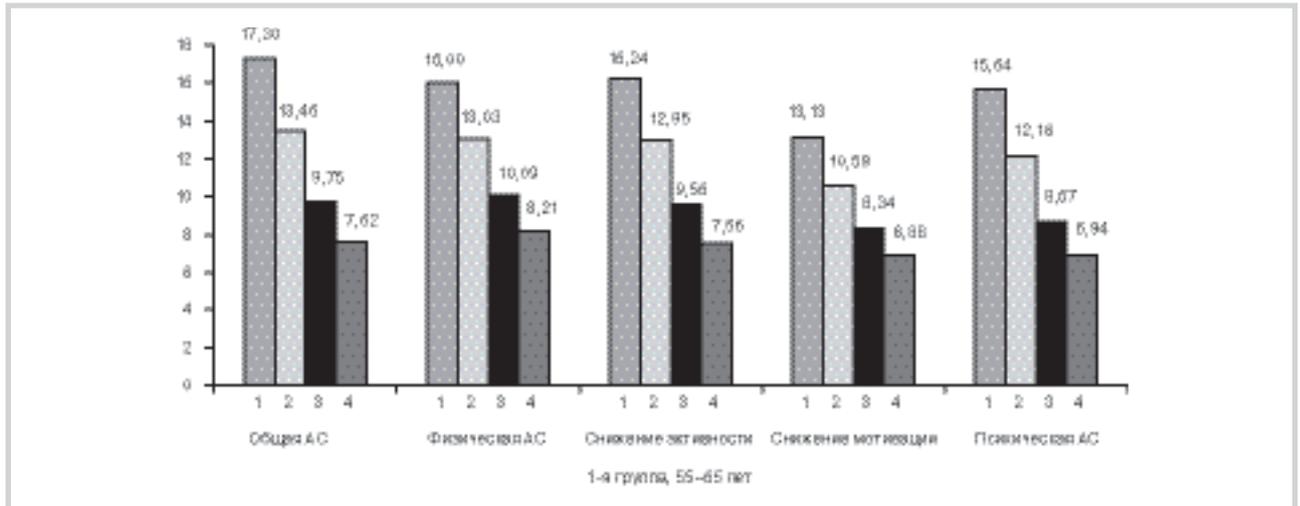


Рис. 2. Выраженность астении по шкале MFI-20 при визитах 1—4 у пациентов 55—65 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 2 мес.

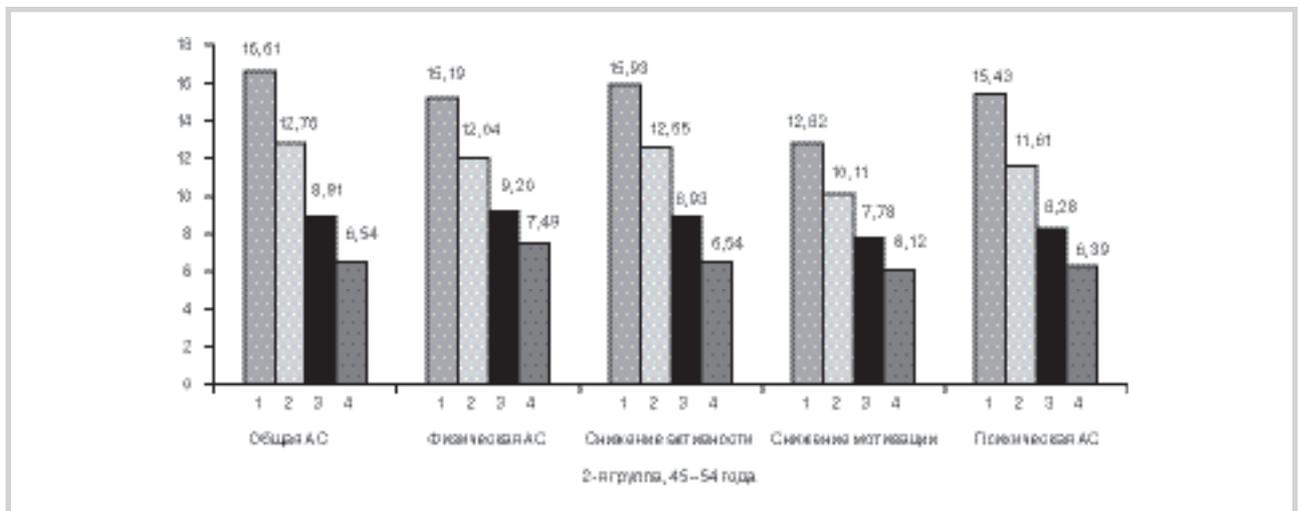


Рис. 3. Выраженность астении по шкале MFI-20 при визитах 1—4 у пациентов 45—54 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 3 мес.

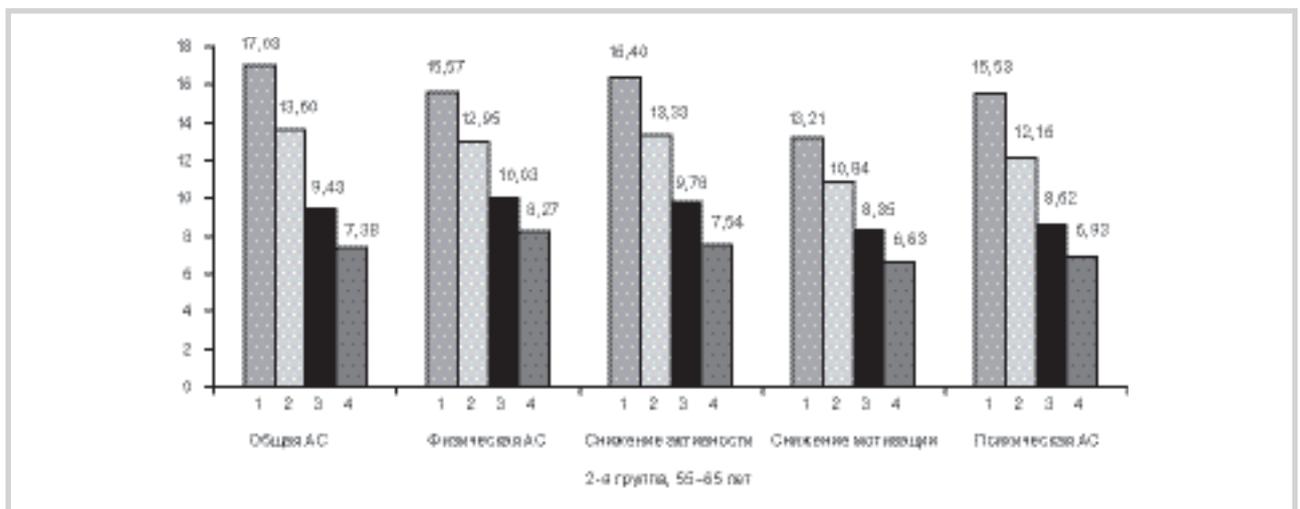


Рис. 4. Выраженность астении по шкале MFI-20 при визитах 1—4 у пациентов 55—65 лет, принимавших фенотропил в дозе 100 мг в течение 3 мес.

33,3, в возрасте 55—65 лет — 37,0. Эти показатели значительно отличались от референсных значений шкалы.

## Обсуждение

Коррекция АС — важный аспект лечения начальных проявлений ХИМ, поскольку является ведущим дезадаптирующим синдромом в клинической картине заболевания [30, 31].

У обследованных пациентов выраженность АС была достаточно высокой и составила по шкале MFI-20 77 баллов (при нормальном показателе 20—20 баллов). Показатели различных подтипов АС значимо не различались, что свидетельствовало об общем снижении психической и физической активности пациентов, без какого-либо специфического паттерна АС. Таким образом, полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [25—27].

В настоящем исследовании показана быстрая и равномерная редукция всех симптомов АС при приеме относительно низких доз фенотропила, что также согласуется с результатами проводимых ранее исследований [20, 26]. Уже во время 2-го визита, через 1 мес от начала приема препарата, во всех подгруппах было выявлено достоверное снижение баллов по шкале MFI-20, а на каждом последующем этапе происходило дальнейшее существенное уменьшение симптоматики по сравнению с предыдущим осмотром. Через 3 мес от начала приема фенотропила было получено более чем двукратное снижение выраженности симптомов АС во всех подгруппах, средний балл для пациентов моложе 54 лет составил 33,3, а для пациентов старше 55 лет — 37. Таким образом, динамика изменений была разной: в подгруппах пациентов более молодого возраста снижение показателей АС было более быстрым и выраженным. Возможно, подобный результат обусловлен высоким компенсаторным потенциалом нервной системы у молодых пациентов.

Интересно, что хороший эффект при заключительном визите был получен для обеих групп — пациенты, принимавшие препарат на протяжении 2 мес, отмечали дальнейшее снижение астенической симптоматики в течение последующего месяца, и их результаты не отличались от таковых у пациентов, принимавших препарат в течение 3 мес. Можно предположить, что данный фено-

мен связан с опосредованным влиянием фенотропила на ядерный аппарат клетки — так в проведенных ранее исследованиях было показано воздействие препарата на синтетические процессы в виде изменения количества нейромедиаторных рецепторов головного мозга животных при введении препарата в течение 7 сут.

Кроме того, в экспериментальных исследованиях было показано, что субхроническое введение фенотропила в мозг крысы приводит к разнонаправленным изменениям в количестве нейромедиаторных рецепторов по сравнению с плацебо: количество никотиновых, NMDA и D3-дофаминовых типов рецепторов увеличивается, а количество HT2-серотониновых и D1-дофаминовых — уменьшается [19]. На основании представленных данных можно сделать предположение о возможности отсроченных эффектов препарата.

Особое внимание следует обратить на влияние фенотропила на проявление симптомов психической АС и снижение мотиваций. В данном исследовании не проводилось специального изучения эмоциональной сферы пациентов, поскольку связь АС с эмоциональными нарушениями тревожно-депрессивного круга изучена достаточно хорошо. Тем не менее следует обратить внимание на тот факт, что включенные в исследование пациенты не получали анксиолитической и ноотропной терапии в течение 90 дней до включения в исследование, что исключает возможность их взаимного потенцирования и подтверждает изолированное влияние фенотропила на динамику психоастенических проявлений.

Таким образом, коррекция АС представляется одной из основных задач в лечении пациентов на ранних стадиях ХИМ и должна включать в себя как лечение фоновых заболеваний, так и влияние на дезадаптирующие симптомы. В представленной работе продемонстрированы возможности непосредственного влияния на симптомы АС препарата фенотропил. Ограничениями данного исследования являются отсутствие контрольной группы, а также отсутствие плацебо-контроля. Однако высокая степень эффективности в отношении редукции симптомов АС, показанная на достаточно большой выборке пациентов, а также отсутствие значимых побочных эффектов при длительном приеме препарата позволяют рассматривать дальнейшее его изучение весьма перспективным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения. Consilium Medicum 2005; 07.
2. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии. Атмосфера. Нервные болезни 2002; 1: 15—18.
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. Рус мед журн 2002; 10: 12—13: 539—542.
4. Захаров В.В. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность. Трудный пациент 2005; 12: 5.
5. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В. и др. Хроническая ишемия мозга. Consilium Medicum 2006; 1: 3.
6. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. и др. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Неврология: Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2010.
7. Федин А.И. Избранные лекции по амбулаторной неврологии. М 2013; 127.
8. Воробьева О.В. Многогранность феномена астении. РМЖ 2012; 5: 248—252.
9. Abbot N.C. Chronic fatigue syndrome. Lancet 2006; 67: 9522.
10. Жмуров В.А. Большой толковый словарь терминов психиатрии. Элиста: Джангар 2010; 864.
11. Du Boissetelin R. Gaz Med 1988; 95: Suppl 3: 21—24.
12. Feuerstein C. Neurophysiological data concerning fatigue. Role of activator reticular formation. Entretiens de Bichat 1992; 11—19.
13. Аведисова А.С. Терапия астенических состояний. Фармацевтический вестник 2003; 3: 282: 15—16.
14. Воробьева О.В. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия. РМЖ 2009; 20: 1330—1334.

15. *Бамдас Б.С.* Астенические состояния. М: Медицина 1961; 120.
16. *Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.Н.* Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований). Психиатрия и психофармакотерапия 2000; 2: 178—184.
17. *Шавловская О.А.* Терапия астенических состояний у больных, перенесших инсульт. Фарматека 2013; 19: 56—61.
18. *Ахапкина В.И., Воронина Т.А.* Спектр фармакологических эффектов фенотропила. Новые лекарственные средства и технологии. Фарматека 2005; 13: 19—24.
19. *Ковалев Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю.* Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансдукции. Атмосфера. Нервные болезни 2007; 3: 22—26.
20. *Ахапкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В.* Эффективность фенотропила при лечении астении и синдрома хронической усталости. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 3: 28—32.
21. *Ахапкина В.И., Ахапкин Р.В.* Фундаментальные основы модуляторной концепции и классификация модуляторных лекарственных средств. Рус мед журн 2012; 19: 933—951.
22. *Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И.* Модуляторная концепция как инновационное направление в медицине. Рус мед журн 2012; 19: 952—959.
23. *Florey E.* Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom. Federation Proc 1967; 26: 1164—1178.
24. *Pflugger H.-J., Buschges A.* Neuromodulation of Microcircuits in Motor Systems: Invertebrates. Report of the 93rd Dahlem Workshop on Microcircuits: The Interface between Neurons and Global Brain Function. Berlin 2004; 60.
25. *Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М.* Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции. Нервные болезни 2012; 1: 24—28.
26. *Мокина Т.В., Антипенко Е.А., Густов А.В.* Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Лечебное дело 2010; 4: 68—72.
27. *Герасимова М.М., Чичановская Л.В., Бардукова Е.А., Доренская О.В., Соловьева А.В.* Эффективность Фенотропила при хронической ишемии головного мозга. Клиническая неврология 2008; 4: 34—38.
28. *Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C.* The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res 1995; 39: 3: 315—325.
29. *Lin J.M., Brimmer D.J., Maloney E.M., Nyarko E., BeLue R., Reeves W.C.* Further validation of the Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample. Popul Health Metr 2009; 7: 18.
30. *Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б.* Нарушения памяти и внимания в пожилом возрасте. Журн неврол и психиатр 2006; 106: 2: 58—62.
31. *Путилина М.В., Радищевский М.В., Батороева Ц.С.* Астенические синдромы при хронической ишемии мозга и их коррекция. Неврол и ревматол (Приложение к журналу Consilium Medicum) 2012; 2: 22—25.