

# Лечение последствий органического поражения головного мозга Фенотропилом

Опубликовано в:

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ »» №12 2005

А.Ю. САВЧЕНКО, Н.С. ЗАХАРОВА, И.Н. СТЕПАНОВ  
Кафедра неврологии и нейрохирургии Омской государственной медицинской академии

Обследовали 99 больных с энцефалопатией, развившейся в отдаленном периоде после острых нарушений мозгового кровообращения, травм мозга и операций по поводу церебральных глиом. Фенотропил использовали в дозе 200 мг/сут в течение месяца. На фоне стабильной картины изменений мозга по данным КТ 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. У пациентов повышались мобильность, бытовая активность, уменьшились дискомфорт, ощущение тревоги, депрессия. На ЭЭГ обнаружены усиление  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмов, снижение элементов пароксизмальной активности, медленных волн и общая тенденция к ее нормализации.

*Ключевые слова:* энцефалопатия, острые нарушения мозгового кровообращения; черепно-мозговая травма, глиомы мозга, фенотропил.

## The phenotropil treatment of the consequences of brain organic lesions

A. YU. SAVCHENKO, N.S. ZAKHAROVA, I.N. STEPANOV

Ninety-nine patients with encephalopathy developed in the remote period after acute lesions of cerebral blood circulation, brain traumas and cerebral gliomas surgery have been studied. Phenotropil was used in a dosage of 200 mg per day during one month. A CT survey revealed that in a stable state of brain changes phenotropil exerted the mostly pronounced influence on movement disturbances: decreased an extent of pareses in limb and face muscles, improved motor coordination, higher brain functions, memory, attention, counting. Patients exhibited higher mobility and daily activity, along with lower discomfort, anxiety and depression. EEG study showed more intensive  $\alpha$ - and  $\beta$ -rhythms, a decrease of paroxysmal activity and slow waves as well as a general tendency to its normalization.

*Key words:* encephalopathy acute lesions of cerebral blood circulation, cranial trauma, brain gliomas, phenotropil.

---

Состояния, развивающиеся в раннем или отдаленном периоде после травм головного мозга, нарушений мозгового кровообращения, операций по поводу нейроэктодермальных новообразований, рассматриваются как энцефалопатия [1, 2, 4, 6, 7, 9, 12, 13].

Общность механизмов формирования такой энцефалопатии при различных видах поражений позволяет считать возможным использование общих неспецифических методов лечения, направленного на восстановление гемодинамики, метаболизма мозга и устранение неврологического дефицита. К таким методам относится применение ноотропов. В связи с этим привлекают внимание ноотропные средства нового поколения. Одним из них является фенотропил [3, 8].

Целью работы явилось изучение влияния фенотропила на неврологическое состояние, когнитивные функции, электрофизиологические и биофизические показатели у больных с последствиями органического поражения головного мозга.

### **Материал и методы**

Обследовали 99 больных обоего пола в возрасте 40-60 лет. Они составили три группы. В первую вошли 30 пациентов, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения в системе 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 третьей группе было 36 пациентов после операции в связи с глиальными новообразованиями лобной или теменной доли. Согласно данным морфологического анализа, в последней группе глиобластома была у 14 человек, астробластома - у 11, олигодендроглиобластома - у 7, астроцитомы - у 4; все эти пациенты перенесли комбинированное (хирургическое и лучевое) лечение. При катamnестическом 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 обоего пола 29-55 лет без органической патологии головного мозга. Поддерживающая терапия у всех пациентов включала гипотензивные, антиатеросклеротические, вазоактивные, дегидратирующие средства, антикоагулянты. Фенотропил на фоне этой терапии назначали в суточной дозе 200 мг (по 100 мг 2 раза) на протяжении 30 дней.

До и после лечения фенотропилем проводилась оценка выраженности неврологической симптоматики по оригинальной шкале, разработанной в Омской клинике неврологии и нейрохирургии [5]. Отсутствие симптома принималось за 0 баллов, его наличие в зависимости от выраженности оценивалось в диапазоне от 10 до 100 баллов.

Метод рентгеновской КТ головного мозга был использован для верификации диагноза и оценки степени утраты нервной ткани. Учитывали качественные изменения мозгового вещества и вычисляли ряд планиметрических показателей. На стороне поражения определяли ширину переднего рога бокового желудочка и его тела. Кроме того, определяли ширину III, IV желудочков и субарахноидальных конвекситальных борозд. Волюметрическое исследование (программа Volume) позволяло выявить измененные по структуре ткани (зоны ишемической полутени - пенумбры), а также степень утраты вещества мозга. Наиболее значимым денситометрическим показателем является интервал 0-16 ЕН - плотность спинномозговой жидкости. Интервал 0-29 ЕН расценивался как совокупность ликворных пространств и трофически измененных под воздействием ишемии и отека тканей. Интервал 30-60 ЕН соответствовал плотности здоровой мозговой ткани.

Для оценки линейной скорости кровотока в системе сонных и позвоночных артерий использовали метод ультразвуковой доплерографии (аппарат ТС-2000 фирмы Eme).

Биоэлектрическую активность мозга исследовали с помощью компьютерного 19-канального электроэнцефалографа Нейрон-спектр-3 фирмы «Нейрософт».

Состояние когнитивных функций с определением категорий ориентации, восприятия, внимания и счета, памяти, речи, чтения и письма исследовали по тесту MMSE [11], согласно которому ориентация оценивается максимальным числом баллов - 10, восприятие - 3 балла, внимание и счет - 5, память - 3, речь, чтение и письмо - 9 (всего до 30 баллов).

Качество жизни определяли по опроснику группы EuroQol-5D [10], включающему оценку мобильности, самообслуживания, бытовой активности, дискомфорта, тревоги или депрессии (максимальное число набранных баллов по каждому параметру - 3, минимальное - 1, при этом большее число баллов означает худшее качество жизни).

Использовали также Госпитальную шкалу тревоги и депрессии [14], основанную на 14 утверждениях, из которых 7 составляют субшкалу тревоги и 7 - субшкалу депрессии. По каждому параметру минимальное число баллов - 0, максимальное - 3. Сопоставление проводили по совокупности баллов, определяемых всеми утверждениями в шкалах.

## **Результаты и обсуждение**

При изучении воздействия фенотропила на неврологическое состояние больных было установлено, что он у пациентов всех трех групп вызывает достоверные ( $p < 0,05$ ) позитивные клинические изменения: уменьшение степени выраженности двигательных, координационных (атактических) расстройств, недостаточности глазодвигательного нерва и нарушений высших мозговых функций (табл. 1).

В двух группах больных не было обнаружено достоверного влияния препарата на выраженность общемозговых симптомов (головная боль, тошнота, рвота). Лишь у пациентов с последствиями ишемического инсульта на фоне курса фенотропила отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение выраженности головной боли и редукция чувствительных нарушений. Устойчивыми к действию фенотропила оказались недостаточность VII пары черепных нервов, бульбарные проявления, патологические рефлексy, анизорефлексия.

Указанные изменения происходили при стабильности артериального давления, пульса, а также скорости линейного кровотока в сонных и вертебральных артериях по данным ультразвуковой доплерографии. По ряду критериев общемозгового синдрома (тошнота, рвота) в исходном состоянии симптоматика преобладала у больных после операций по поводу церебральных глиом по сравнению с перенесшими травму, это касалось также недостаточности VII пары нервов. Нарушения чувствительности в исходном состоянии были более выражены у лиц, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения, по сравнению с перенесшими черепно-мозговую травму; нарушение координации после лечения чаще встречалось у пациентов после нарушений мозгового кровообращения по сравнению с больными, оперированными по поводу церебральных глиом. Структурные особенности энцефалопатии в отдаленном периоде травм и заболеваний головного мозга, выявленные при КТ, позволили определить расширение желудочковой системы, формирование ложных порэнцефалий в проекции имевших место ишемических инсультов, травматических повреждений, удаленных новообразований. Вокруг порэнцефалий располагались ткани, идентифицируемые как зоны, подвергнутые трофическим изменениям (пенумбра). У ряда пациентов выявлялась дислокация желудочковой системы в сторону

бывшего патологического процесса вследствие преобладания выраженной локальной атрофии. Изменения отдельных фрагментов желудочковой системы соответствовали локализации бывшей патологии. У пациентов всех трех групп значения основных планиметрических и волюметрических показателей были выше значений в контрольной группе, условно принятых за норму, за исключением ширины IV желудочка у пациентов после тяжелой черепно-мозговой травмы. Вместе с тем достоверных межгрупповых различий в показателях до и после лечения фенотропилом установлено не было (табл. 2).

**Таблица 1. Выраженность неврологических проявлений при энцефалопатии разного генеза до и после лечения фенотропилом, балл по шкале Омской клиники неврологии и нейрохирургии ( $M \pm m$ )**

Показатели	Перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения (n=30)		Перенесшие черепно-мозговую травму (n=33)		Перенесшие операции по поводу глиом (n=36)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Головная боль	23,7±2,4	19,3±2,0	19,4±2,1	17,2±1,9	27,6±2,3	24,5±2,0
Тошнота, рвота	15,3±1,6	10,3±1,2*	11,2±0,9	9,4±0,8	17,3±1,4**	15,3±0,9**
Недостаточность III пары нервов	25,3±2,6	15,1±1,6*	25,8±2,2	16,0±1,7*	31,2±2,8	20,4±1,7*
Недостаточность VII пары нервов	37,3±2,9	29,4±3,0	29,9±2,5	27,5±1,9	46,7±3,9**	37,8±3,4
Бульбарные симптомы	10,2±2,0	9,4±1,2	11,6±1,7	9,8±1,1	13,2±1,6	9,5±1,4
Парезы, параличи	38,6±3,3	23,6±2,7*	29,3±2,2***	15,3±1,6*	34,8±3,1	23,6±2,5**
Анизорефлексия	53,7±4,4	44,8±4,2	42,8±4,7	39,1±3,5	46,3±4,1	37,8±3,4
Патологические рефлекссы	24,5±2,8	19,6±2,2	17,8±1,8	15,3±1,6	18,8±2,1	17,4±2,1
Нарушение чувствительности	19,7±1,7	14,4±1,6*	11,3±1,3***	9,4±1,3	14,2±0,8	12,3±0,7
Нарушение координации	21,2±2,2	14,9±1,2*	18,3±1,7	10,7±0,7*	16,8±1,2	9,3±1,2***
Нарушение высших мозговых функций	18,9±2,0	11,3±1,3*	15,3±1,6	9,5±1,1*	13,7±1,4***	8,2±1,1*

**Примечание.** Достоверные различия ( $p < 0,05$ ):

\* — с исходным результатом;

\*\* — с аналогичными данными до или после лечения у лиц, перенесших ЧМТ;

\*\*\* — с аналогичными данными до или после лечения у лиц, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения.

**Таблица 2. Планиметрические и волюметрические показатели при энцефалопатии разного генеза до и после лечения фенотропилом ( $M \pm m$ )**

Показатели	Перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения		Перенесшие черепно-мозговую травму		Перенесшие операции по поводу опухолей		Контрольная группа (n=24)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
<b>Планиметрические, мм</b>							
Ширина ПРБЖ	12,3±1,2*	12,4±1,3*	8,3±0,9*	8,2±0,9*	9,4±0,1*	9,4±0,1*	3,3±0,3
Ширина ТБЖ	16,7±1,7*	16,6±1,7*	14,2±1,3*	14,1 ± 1,3*	15,5±1,4*	15,5±1,4*	5,8±1,3
Ширина III желудочка	8,3±0,8*	8,2±0,8*	6,4±0,7*	6,3±0,7*	7,2±0,8*	7,2±0,8*	2,4±0,3
Ширина IV желудочка	15,6±1,8*	15,6±1,8*	13,7±1,4	13,6±1,4	14,7±1,5*	14,6±1,5*	10,5±1,2
Ширина СКБ	3,8±0,4*	3,7±0,3*	3,6±0,3*	3,5±0,2*	3,5±0,3*	3,5±0,3*	2,5±0,2
<b>Волюметрические, %</b>							
30-60 ЕН	78,3±6,3*	77,4±6,7*	79,4±4,5*	78,3±4,2*	82,0±2,5*	81,0±2,5*	94,3±0,6
0-29 ЕН	21,7±1,2*	22,7±1,3*	20,6±0,7*	21,5±0,7*	17,0±1,3*	18,8±1,4*	5,7±0,6
0-16 ЕН	6,2±0,7*	6,3±0,6*	5,1±0,7*	5,1±0,1*	5,3±1,0*	5,2±0,9*	0,8±0,1

**Примечание.**

ПРБЖ - передний рог бокового желудочка;

ТБЖ - тело бокового желудочка;

СКБ - субарахноидальные конвекситальные борозды.

\* - различия с контролем ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, имели место сходные структурные изменения мозга в случаях оперативных вмешательств при полушарных глиомах, нарушениях мозгового кровообращения, при которых трансформации охватывают преимущественно конвекситальные церебральные структуры, и при травматических поражениях той же локализации. На протяжении месяца приема фенотропила регресса атрофических изменений мозга отмечено не было.

Использование теста MMSE (табл. 3) позволило обнаружить, что в исходном состоянии нарушения ориентации, восприятия, речи, письма и чтения у обследованных нами больных были выражены в умеренной степени. После лечения отмечена тенденция к нарастанию показателей во всех группах, преимущественно по критериям внимания, счета и памяти, где различия носили достоверный ( $p < 0,05$ ) характер. Отчетливо увеличивался во всех группах общий показатель теста ( $p < 0,05$ ). Межгрупповых различий не было зарегистрировано.

**Таблица 3. Оценка психического статуса по MMSE при энцефалопатии разного генеза в процессе лечения фенотропилом, баллы ( $M \pm m$ )**

Когнитивная функция	Перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения		Перенесшие черепно-мозговую травму		Перенесшие операции по поводу опухолей	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ориентация	3,82±0,31	4,34±0,36	4,02±0,37	4,42±0,33	3,96±0,32	4,33±0,34
Восприятие	1,81±0,18	2,54±0,24	1,94±0,15	2,37±0,25	1,87±0,17	2,33±0,26
Внимание, счет	2,72±0,24	3,37±0,32	3,16±0,21	4,21±0,25*	3,26±0,23	4,29±0,25*
Память	2,37±0,21	3,86±0,22*	3,02±0,24	4,11±0,26*	3,22±0,23	4,35±0,31*
Речь, чтение, письмо	1,58±0,15	1,99±0,19	1,72±0,16	2,29±0,18	1,63±0,17	2,22±0,19
Общий	12,12±1,06	16,36±1,11*	13,54±1,13	17,50±1,16*	13,62±0,94	17,88±1,18*

Примечание. \* — различия с исходным результатом ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 4. Показатели качества жизни при энцефалопатии разного генеза до и после лечения фенотропилом, балл ( $M \pm m$ )**

Сфера жизнедеятельности	Перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения		Перенесшие черепно-мозговую травму		Перенесшие операции по поводу опухолей	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мобильность	2,02±0,18	1,44±0,15*	1,94±0,16	1,36±0,14*	2,20±0,17	1,52±0,11*
Самообслуживание	1,96±0,14	1,31±0,12*	1,88±0,16	1,22±0,11*	1,83±0,16	1,25±0,13*
Бытовая активность	2,30±0,18	1,61±0,17*	2,04±0,18	1,42±0,15*	2,10±0,18	1,47±0,12*
Боль (дискомфорт)	2,26±0,20	1,55±0,17	2,14±0,19	1,49±0,15*	2,29±0,21	1,52±0,14*
Тревога (депрессия)	2,75±0,28	1,74±0,15*	2,34±0,25	1,36±0,14*	2,51±0,22	1,21 ±0,10*

Примечание. \* - различия с исходным результатом ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 5. Показатели Госпитальной шкалы тревоги и депрессии при энцефалопатии разного генеза до и после лечения фенотропилом, баллы ( $M \pm m$ )**

Показатель	Перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения		Перенесшие черепно-мозговую травму		Перенесшие операции по поводу опухолей	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения

Тревога	12,7±1,3	6,2±0,8*	9,7±1,1	5,4±0,7*	15,7±1,6**	7,3±0,5*
Депрессия	15,4±1,7	10,2±0,6*	10,2±1,0***	6,2±0,7* ***	14,2±1,2	8,4±0,6*

*Примечание.* Достоверные различия:

\* - с исходным результатом ( $p < 0,05$ );

\*\* - с исходным результатом у лиц, перенесших черепно-мозговую травму ( $p < 0,01$ );

\*\*\* - с результатом у лиц, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения ( $p < 0,05$ ).

При исследовании качества жизни (табл. 4) выявлено положительное влияние фенотропила по критериям мобильности больных, их способности к самообслуживанию, бытовой активности, дискомфорта (боли), депрессии (тревоги) во всех группах; различий между группами не было.

Применение Госпитальной шкалы тревоги и депрессии позволило констатировать уменьшение выраженности соответствующих расстройств у пациентов всех групп (табл. 5). В исходных данных наиболее выраженной тревога была у лиц, перенесших оперативные вмешательства по поводу церебральных глиом: показатели в этой группе превосходили аналогичные у лиц, перенесших травму. Депрессия в исходных результатах была более выраженной у перенесших острые нарушения мозгового кровообращения по сравнению с группой перенесших черепно-мозговую травму. После лечения у больных последней группы депрессия стала менее выраженной, чем у больных после инсульта.

Оценка ЭЭГ до и после лечения фенотропилом показала усиление  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмов, у ряда пациентов уменьшение выраженности элементов пароксизмальной активности и сглаживание медленных волн. К концу исследования у некоторых пациентов удалось выявить тенденцию приближения картины ЭЭГ к норме, в том числе при оценке реакций на функциональные пробы.

Таким образом, у лиц, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения, травмы нервной системы и операции по поводу мозговых опухолей (глиом), в отдаленном периоде определяется сходная неврологическая симптоматика и когнитивные нарушения, укладывающиеся в понятие энцефалопатии. Это подтверждает общность ряда неспецифических механизмов, ее определяющих, что в свою очередь позволяет обосновать общие принципы неспецифической терапии. Проведенное исследование продемонстрировало, что фенотропил в дозе 200 мг в сутки, применявшийся в течение месяца, оказывает положительное влияние на когнитивные функции и психическое состояние больных. Отмечено улучшение у них памяти, внимания, счета, повышение мобильности и способности к самообслуживанию, бытовой активности, снижение степени дискомфорта, депрессии и тревоги. Этим изменениям соответствовала нормализация биоэлектрической активности головного мозга по данным ЭЭГ. Важной особенностью действия фенотропила является отсутствие существенного влияния на частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

### Список использованной литературы

1. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М: Медицина 1987.

2. *Гурвич А.М., Алексеева Г.В., Семченко В.В.* Постреанимационная энцефалопатия. Омск: ИПК «Омич» 1996.
3. *Одинак М.М., Емельянов А.Ю., ААхалкина В.И.* Применение фенотропила при лечении последствий черепно-мозговых травм. Всероссийская телеконференция «Нейрометаболическая терапия: достижения современной фармакологии»: Тезисы докладов. М 2004; 14.
4. *Ромоданов А.П.* Прогрессирующие последствия черепно-мозговой травмы. Вопр нейрохир 1986; 1: 13—17.
5. *Савченко А.Ю.* Оптимизация диагностики, комбинированного лечения и реабилитации при глиомах головного мозга: Дис. ... д-ра мед. наук. Омск 1995
6. *Савченко А.Ю.* Глиомы головного мозга. Омск: ОмГМУ 1997: 312.
7. *Савченко А.Ю., Семченко В.В, Редькин Ю.В.* Энцефалопатия при глиомах головного мозга. Омск: ГУИПП «Омский дом печати» 2001.
8. *Спасенков Б.А., Ахалкина В.И, Спасенкова М.Г.* Применение ноотропного препарата фенотропил в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии. Всероссийская телеконференция «Нейрометаболическая терапия: достижения современной фармакологии»: Тезисы докладов. М 2004; 17.
9. *Шпрах В.В.* Дисциркуляторная энцефалопатия. Иркутск: изд-во Иркутского ун-та 1997.
10. EuroQoL Group. EuroQoL: a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990; 16: 199—208.
11. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental status of patients for the clinician. Psych Res 1975; 69: 167—176.
12. *James C.D., Carlbom E., Dumanski J.P.* Lose of heterozygosity on chromosome 10 in human gliomas. Clin Genet 1990; 37: 4: 320.
13. *Taylor H.I.* The sequelae of Haemophilus influenzae meningitis in School — age children. Medi press 1999; 7: 2: 29.
14. *Zigmond A.S., Snaith R.P.* The hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiat Scand 1983; 67: 361—370.

1 ноября 2009 г.