

Новое в терапии цереброваскулярной патологии

Т. С. Мищенко, Л. Ф. Шестопалова

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, лечение, пирацетам, Луцетам

Социально-экономические и социально-психологические общественные трансформации существенно изменили характер нагрузок на современного человека. Характерным является дефицит времени для принятия решений, что часто приводит к хроническому психоэмоциональному напряжению. Стресс, гиподинамия, психоэмоциональное напряжение лежат в основе формирования хронических астенических состояний, различных невротических и депрессивных расстройств.

В последние годы расширился арсенал нейротропных лекарственных средств, появились новые классы препаратов, обладающие разнообразным влиянием на нервную систему. К этой группе относятся и ноотропы — препараты, улучшающие память, внимание, умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к гипоксии. Наиболее распространенным и хорошо изученным среди ноотропных препаратов является пирацетам, который уже хорошо известен широкому кругу клиницистов. Однако в последние годы интерес к пирацета-

му еще более возрос, благодаря ряду крупных многоцентровых исследований, где изучалась эффективность и безопасность терапии пирацетамом (**Луцетамом**) в высоких дозах

Высокодозированная терапия органических заболеваний головного мозга Луцетамом

Одной из составляющих комплексной терапии органической патологии ЦНС является применение ноотропных препаратов. При тяжелых и обширных поражениях головного мозга оправданно применение высоких доз ноотропов, в частности хорошо зарекомендовавшего себя пирацетама. Долгие годы применялись лишь низкодозированные пероральные формы пирацетама — по 0,2 и 0,4 г. Лечение большими дозами пирацетама, которое эффективно при ряде заболеваний нервной системы, создавало неудобства для больного, и в итоге приводило к прерыванию лечения.

Препарат **Луцетам** быстро привлек внимание неврологов, психиатров и наркологов, в первую очередь, из-за содержания в

нем высоких доз пирацетама, что очень важно для лечения заболеваний, сопровождающихся поражением центральной нервной системы. Наличие нескольких лекарственных форм **Луцетама** — таблеток по **0,4, 0,8 и 1,2 г**, а также недавно зарегистрированных ампул **1 г/5 мл, 3 г/15 мл** обеспечивает удобства дозирования и длительного применения.

Луцетам (пирацетам) — 2-оксо-1-пирролидинацетамид, циклическая производная гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), является центральным тормозным нейромедиатором. На нейрональном уровне он улучшает нейротрансмиссию, нейропластичность, микроциркуляцию, церебральную перфузию, обладает нейропротективным и антитромбоцитарным действиями.

Воздействие **Луцетама** на мозговую нейротрансмиссию — одно из наиболее ценных свойств препарата. Он улучшает нейротрансмиссию, метаболизм мозга, защищает нейроны от гипоксии. Нейропротективное действие **Луцетама** и улучшение нейронального метаболизма реализуются за счет воздействия на митохондрии

альную мембрану. Исследования показали, что у больных, леченных **Луцетамом**, нормализуется нарушенный церебральный метаболизм глюкозы и выделение кислорода в ишемизированной ткани мозга вдали от центральной зоны инфаркта.

Благодаря своим нейротрансмиттерным и нейропротективным свойствам данный препарат усиливает нейропластичность, этот эффект воздействия играет важную роль при восстановлении нарушенных функций, особенно речи после инсульта.

Луцетам обладает уникальным свойством — облегчает передачу информации между полушариями большого мозга и внутри их, оказывает прямое активизирующее действие на интегративные процессы в мозге, процессы обучения и запоминания. Эффект облегчения передачи межполушарной информации препарата важен для лечения афазий.

Особого внимания заслуживает воздействие пирацетама на сосудистую систему. **Луцетам** улучшает микроциркуляцию, увеличивает церебральную перфузию. **Луцетам** влияет на:

а. эритроциты — усиливает деформацию мембраны эритроцитов, препятствует прилипанию эритроцитов к эндотелию сосудов;

б. тромбоциты — снижает агрегацию тромбоцитов, уровень фибриногена и фактора Вилли Бранда, что, в итоге, приводит к уменьшению вязкости крови;

с. сосуды — уменьшает вазоспазм, не оказывая при этом вазодилатационного действия.

Комбинация вышеперечисленных эффектов пирацетама обуславливает его антиагрегационные свойства, которые наиболее актуальны при сосудистых заболеваниях головного мозга, в частности при острых нарушениях мозгового кровообращения.

Многокомпонентность действия **Луцетама** позволяет его широко использовать в лечении различных нервно-психических

заболеваний. Этот препарат показан для лечения нарушений памяти, внимания, мыслительных функций, речи, обусловленных диффузным или очаговым поражением головного мозга.

Вышеперечисленные когнитивные расстройства имеют место у пожилых людей, у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями атеросклеротического и гипертонического генеза, с деменциями различного происхождения, в остром и восстановительном периодах мозгового инсульта, после перенесенных черепно-мозговых травм, инфекционных и токсических поражений головного мозга, посттравматических энцефалопатий.

Согласно эпидемиологическим данным от 15 до 25% пожилых людей имеют различные формы ментальных расстройств, которые значительно снижают качество жизни пациентов.

Результаты многочисленных контролируемых плацебо исследований, проведенных у людей пожилого возраста, свидетельствуют о том, что высокие дозы пирацетама значительно улучшают когнитивные функции: память, внимание, мышление и другие. В соответствии с результатами многоцентровых исследований рекомендуемая доза **Луцетама** при когнитивных расстройствах: стартовая доза — 4,8-2,4 г/сут в 2-3 приема перед едой. В дальнейшем она может быть снижена до поддерживающей — 2,4-1,6 г/сут (по 800 мг 2-3 раза в день). Длительность лечения составляет 6-8 недель, иногда при назначении препарата могут появиться беспокойство, возбуждение, тревога, нарушения сна. В этом случае дозу препарата необходимо уменьшить и не принимать препарат после 17.00, то есть в вечерние часы.

Одной из распространенных форм цереброваскулярной патологии является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ). Наиболее частые причины ее — атеросклероз, артериальная гипертензия. В

патогенезе развития ДЭ основную роль играют нарушения церебральной гемодинамики, метаболизма мозга, реологических свойств крови, и лечение больных ДЭ должно быть направлено на коррекцию этих нарушений, а также на купирование неврологических и нейропсихологических синдромов. Такими фармакологическими эффектами обладает **Луцетам**.

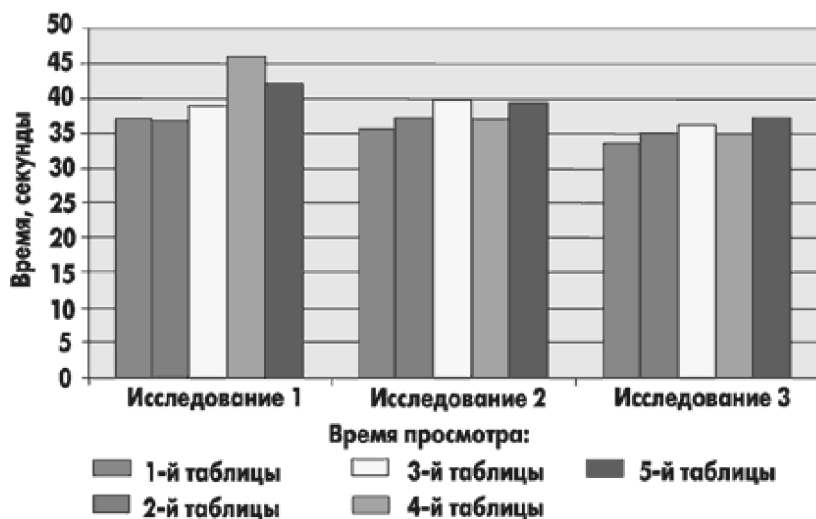
В отделении сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины изучена эффективность терапевтического действия **Луцетама** у больных с ДЭ, а также у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Клинико-психологические исследования до и после лечения **Луцетамом** выявили его выраженное действие на когнитивные функции, у большинства больных уменьшилась выраженность вестибулярных и вегетативных нарушений, головные боли, улучшалось настроение. По оценке самих пациентов препарат был эффективен в 90% случаев. Доза **Луцетама** для терапии ДЭ составляет 800 мг 3-4 раза в сутки утром и днем в зависимости от выраженности неврологических и нейропсихологических (память, внимание, речь, мышление) нарушений. Длительность лечения — 4-6 недель.

Частота встречаемости деменций повышается с возрастом: от 2% у пациентов до 65 лет и до 20% — 80 лет и старше. Среди лиц старше 65 лет примерно у 9% имеется легкая или умеренная деменция, у 5% — тяжелая. В целом, среди лиц пожилого возраста она наблюдается в 5-15% случаев, причем у женщин чаще, чем у мужчин.

Доказательства позитивного эффекта пирацетама (**Луцетама**) при сосудистой деменции и деменции Альцгеймеровского типа вытекают из серии выполненных дважды слепых контролируемых плацебо исследований. Результаты их свидетельствуют о положитель-

Рис 1.

Динамика функций произвольного внимания у здоровых в ходе терапии Луцетамом



ном влиянии именно высоких доз пирацетама на память, внимание, поведение, повседневную активность у больных с деменцией. С учетом основных фармакологических эффектов Луцетама, его назначение показано и при других видах деменций: болезнь Паркинсона, инфекционных и травматических поражениях головного мозга и других.

Рекомендуемые дозы Луцетама в лечении деменций составляют 800 -1200 мг 2-4 раза в сутки, в первой половине дня. В начале лечения рекомендованы более высокие дозы (4,8 г/сут) в течение 8-12 недель.

Раннее лечение высокими дозами пирацетама острого периода мозгового инсульта может ограничить зону ишемического повреждения. Двойные слепые контролируемые плацебо исследования показали, что лечение пирацетамом приводит к уменьшению ментальных, афазических и двигательных нарушений. Уникальная комбинация антитромбоцитарных, гемореологических и нейропротективных свойств обосновывают применение пирацетама (Луцетама) в остром периоде не только ишемического, но и геморрагического

инсульта.

Исследование PASS и другие показали, что пирацетам не влияет на геморрагическую трансформацию инфаркта мозга и может быть рекомендован на догоспитальном этапе оказания помощи больным со всеми типами мозгового инсульта и без проведения КТ. Согласно данным исследования PASS-1, особенно эффективен пирацетам в первые 12 часов заболевания при ограниченных корковых очагах ишемии, клинически проявляющихся расстройствами высших мозговых функций, прежде всего речевых. Изучение дозозависимой эффективности пирацетама показало, что его оптимальные дозы для лечения мозгового инсульта следующие:

- при ишемическом инсульте — с первых часов до 2-4 недель 12 г пирацетама (Луцетама) в сутки внутривенно. Первая доза — ударная — 12 г вводится болюсно в течение 20 минут. В последующем — 12 г внутривенно в сутки в 3-4 приема в течение 2 недель, затем — 800 мг, 1200 мг 2-3 раза в сутки в течение 4-8 недель в зависимости от выраженности когнитивных, речевых нарушений;

- при внутримозговом кровоизлиянии — максимальная суточная доза 3 г/15 мг Луцетама внутривенно в течение 2 недель, в последующем пероральный прием — в дозе 800-1200 мг 2-3 раза в день в зависимости от выраженности очаговых неврологических нарушений (когнитивных, речевых). У больных с афазиями доза Луцетама в первые часы составляет 12 г внутривенно болюсно, затем 12 г внутривенно ежедневно в 3-4 приема в течение 4 недель. После этого рекомендуется пероральный прием Луцетама (800-1200 мг) 2-3 раза в день в течение 8 недель.

Дозы Луцетама в восстановительном периоде мозгового инсульта — 800-1200 мг 3 раза в день в течение 4-8 недель; у больных с афазическими нарушениями — 1200 мг 2-3 раза в день в течение 8 недель.

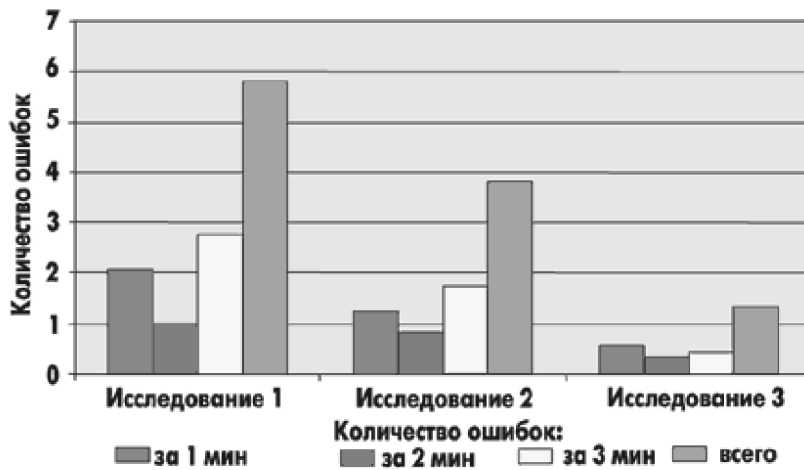
Таким образом, анализ проведенных многоцентровых исследований, собственный опыт по применению Луцетама позволяют определить показания к назначению Луцетама в неврологической практике:

- √ когнитивные нарушения в пожилом возрасте;
- √ дисциркуляторная энцефалопатия;
- √ энцефалопатии у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС;
- √ деменции (вследствие инфекционного, травматического поражения головного мозга и другие);
- √ острый и восстановительный периоды мозгового инсульта;
- √ последствия мозгового инсульта, особенно при наличии афазических нарушений;
- √ головокружение.

На сегодняшний день наличие в арсенале врача препарата Луцетам в форме таблеток 400-800-1200 мг и ампул 1 г/5 мл, 3 г/15 мл (первые зарегистрированные в Украине высокодозированные ампулы) обеспечивает удоб-

Рис 2.

Динамика функций умственной работоспособности у здоровых лиц в ходе терапии Луцетамом



ное дозирование и возможность длительного применения для лечения многих неврологических заболеваний. Доступная стоимость курсового лечения позволяет рекомендовать этот препарат для широкого использования в нашей стране.

Новые перспективы применения Луцетама у здоровых и лиц с функциональными нарушениями нервной системы

Новые факторы современной жизни продиктовали необходимость развития нового направления в фармакологии — фармакологии здорового человека. Психотропные средства при этом оцениваются не только в аспекте их действия на эмоциональную сферу, но и на психофизиологическую структуру поведения, на процессы переработки информации, на адекватность ответного реагирования человека в условиях социального взаимодействия. Ноотропы, принадлежащие к относительно новому классу психотропных средств, — это препараты и для больных, и для здоровых. Особенность применения ноотропных средств — возможность их ис-

пользования в экстремальных ситуациях, при естественном старении, переутомлении, при проведении «терапии прикрытия» и других состояниях. Ноотропы заслуженно получили название лекарств XXI века, внедрение их в широкую клиническую практику открывает новые перспективы в сохранении психического здоровья населения. Широкое использование ноотропов в профилактической медицине позволяет улучшить интеллектуальную продуктивность здоровых людей, повысить эффективность их профессиональной деятельности, предупредить развитие различных болезненных состояний (астений, депрессий, расстройств адаптации и других).

Препарат **Луцетам** (пиррацетам) венгерской фармацевтической компании EGIS хорошо зарекомендовал себя при лечении широкого спектра нервно-психических заболеваний, сопровождающихся когнитивными расстройствами. В последнее время исследуется целесообразность применения препарата для лечения различных функциональных нарушений нервно-психической деятельности — астений, состояний стресса, дистоний, а также у здоровых для

профилактики когнитивной недостаточности. Нами было проведено исследование эффективности применения **Луцетама** у практически здоровых лиц с целью изучения влияния препарата на когнитивную деятельность и интеллектуальную продуктивность.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 20 практически здоровых лиц (11 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 24 до 43 лет. Все имели высшее образование и постоянное место работы: 8 человек — преподаватели и научные сотрудники вузов или НИИ, 2 — врачи практического здравоохранения, 10 — менеджеры среднего звена, в основном работающие в банковской системе. Все волонтеры сообщили об отсутствии в настоящее время каких-либо нарушений со стороны здоровья. Согласно анамнестическим данным, в прошлом у них отсутствовали какие-либо серьезные соматические и неврологические заболевания, травмы, операции. Все испытуемые получали препарат **Луцетам** производства фирмы EGIS в дозе 2400 мг в сутки в два приема в первой половине дня (не позже 17 часов).

Использовались методы исследования: психодиагностический и математико-статистический.

Психодиагностический метод включал следующие методики:

- «10 слов», направленная на изучение показателей произвольной вербальной памяти;
- «Повторение цифр» — на изучение показателей оперативной памяти;
- «Таблицы Шульце», ориентированная на изучение параметров произвольного внимания и его функций;
- «Корректирующая проба», позволяющая оценить уровень и динамику умственной работоспособности;
- «Тест Вернона», направленный на исследование показателей

Динамика функций мыслительной деятельности у здоровых лиц в ходе приёма Луцетама

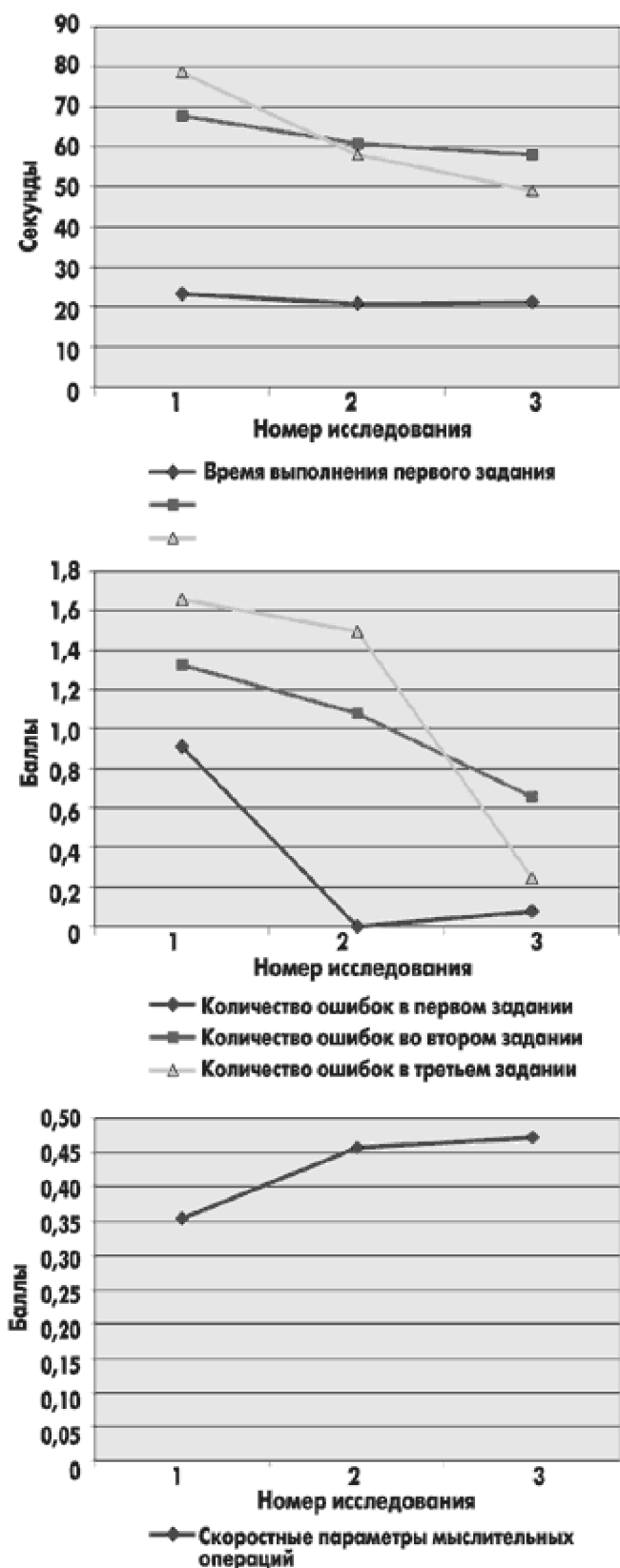
Рис 3. когнитивной продуктивности;

· САН — на выявление субъективных оценок исследуемыми различных показателей самочувствия, общей активности, настроения.

Психодиагностическое исследование проводилось трижды: первое (фоновое) — до начала приема препарата (0 день), второе — на 14-й день приема препарата (середина курса), третье — после завершения приема (28-й день).

По данным самоотчета, большинство участников исследования уже к 5-7-му дню отмечали улучшение самочувствия, а именно: повышение умственной работоспособности, концентрации внимания, настроения и общего уровня активности.

Состояние функций вербальной памяти у здоровых до начала приема Луцетама соответствовало по всем оцениваемым параметрам границам нормы. В ходе приема препарата наблюдались отчетливые позитивные изменения практически по всем оцениваемым показателям, причем положительная динамика отмечалась уже к середине курса приема препарата. К 14-му дню приема препарата у здоровых испытуемых статистически достоверно увеличивались объемы долговременной памяти (ДП) (ДП1 — $6,53 \pm 2,43$ слов и ДП2 — $7,23 \pm 1,83$ слов; $p < 0,05$). Улучшение продуктивности мнестических функций отмечалось и в дальнейшем, причем это касалось как объемов долговременной памяти, так и эффективности заучивания. Так, если объемы ДП2 составили $7,23 \pm 1,83$, то ДП3 — $9,03 \pm 0,83$ ($p < 0,05$). У испытуемых улучшились также объемы непосредственного запоминания, общая продуктивность заучивания и прочность запоминания. Исследование функций оперативной памяти выявило достоверную положительную динамику объемов оперативной памяти у здоровых уже к середине курса приема Лу-



цетама (объем оперативной памяти при первом исследовании — $6,00 \pm 1,29$ знаков; при втором — $6,46 \pm 1,39$; $p < 0,05$).

Исследование показателей произвольного внимания выявило достоверное их улучшение к середине курса (первое исследование — $37,35 \pm 3,33$; второе исследование — $35,06 \pm 4,08$; $p < 0,05$), то есть, улучшились такие показатели, как объемы произвольного внимания, функции концентрации, распределения и переключения. Оптимизация функций внимания отмечалась и в ходе дальнейшего приема препарата: на 3-4-й неделе приема препарата достоверно уменьшилось время просмотра таблиц ($37,35 \pm 3,33$; $35,06 \pm 4,08$; $31,96 \pm 3,59$; $p < 0,05$), возрос общий показатель эффективности работы (рис. 1).

Анализ динамики уровня умственной работоспособности в ходе терапии **Луцетамом** показал, что у здоровых к середине курса увеличивались, по сравнению с фоновым исследованием, объемы обработанной информации и параллельно улучшалось качество умственной деятельности в виде уменьшения числа ошибок (рис. 2). Так, количество выполненных операций достоверно увеличивалось к концу исследования (первое исследование — $505,83 \pm 59,37$ знаков; третье исследование — $545,50 \pm 66,58$; $p < 0,05$). При этом количество совершенных ошибок в ходе выполнения задания достоверно уменьшалось (первое исследование — $5,83 \pm 5,33$; третье — $1,33 \pm 2,38$; $p < 0,005$). Количество совершаемых ошибок достоверно уменьшалось от второго исследования к третьему (второе исследование — $1,73 \pm 2,2$; третье — $1,33 \pm 2,38$; $p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что основные позитивные эффекты в сфере умственной работоспособности фиксируются на 3-4-й неделе приема **Луцетама**.

Изучение динамики собственной интеллектуальной продуктив-

ности показало, что, несмотря на нормативные фоновые показатели, уже к концу 2-й недели приема **Луцетама** у здоровых улучшались общая продуктивность когнитивной деятельности, а также скорость мыслительных операций (рис. 3).

В ходе приема препарата достоверно увеличивались показатели продуктивности, уменьшалось число ошибок и увеличивалась скорость мыслительных операций. Так, скоростные параметры мыслительных операций достоверно улучшились уже к 14-му дню приема препарата ($0,35 \pm 0,09$ баллов — в начале исследования и $0,45 \pm 0,08$ — в середине курса лечения; $p < 0,05$). К окончанию приема препарата оцениваемые характеристики мыслительных операций достоверно улучшились по сравнению с показателями середины курса ($0,45 \pm 0,08$; $0,47 \pm 0,09$; $p < 0,05$). Таким образом, улучшались как динамические (скоростные и активационные), так и операционные (аналитические, синтетические операции и другие) компоненты мыслительных процессов испытуемых.

Выводы

Прием **Луцетама** в суточной дозе 2400 мг в течение 28 дней обусловил, согласно данным психодиагностического исследования, следующие позитивные изменения когнитивных функций у здоровых лиц:

- ◆ память: улучшение функций вербальной памяти в виде увеличения объемов непосредственного запоминания и долговременной памяти, а также объемов оперативной памяти;

- ◆ произвольное внимание: улучшение объемов и функций переключения, концентрации и распределения;

- ◆ умственная работоспособность: стабилизация уровня умственной работоспособности, редукция явлений истощаемости,

улучшение скоростных характеристик, увеличение объемов перерабатываемой информации;

- ◆ мыслительные операции: улучшение нейродинамических параметров (скорость, темп и переключаемость) и операционных компонентов (уровень операций обобщения, анализа и синтеза).

Кроме достоверного влияния на когнитивные функции, отмечено положительное влияние терапии **Луцетамом** на общее самочувствие, активность и настроение испытуемых.

Приведенные данные свидетельствуют, что **Луцетам** в суточной дозе 2400 мг обладает отчетливым ноотропным эффектом уже к концу 2-й недели приема. Эти результаты позволяют рекомендовать препарат для широкого применения у здоровых лиц, особенно при больших интеллектуальных нагрузках, предъявляющих повышенные требования к когнитивным функциям человека, при психоэмоциональном напряжении, принятии ответственных решений в короткие интервалы времени. В этом плане особого внимания требуют такие профессиональные группы, как менеджеры среднего и высшего звена, операторы (авиадиспетчеры, операторы АЭС, банковской системы и другие), а также представители профессий с большими когнитивными нагрузками (ученые, преподаватели). В этих случаях **Луцетам** можно назначать в режиме «по необходимости» короткими сроками (7-14 дней) в дозе 1600-2400 мг в сутки.

Луцетаму присущ и психотропный эффект, о чем свидетельствует улучшение таких характеристик, как самочувствие, активность и настроение пациентов. В ситуациях психоэмоционального стресса, экстремальных нагрузок, необходимости принятия ответственных решений в короткие сроки можно рекомендовать здоровым лицам прием **Луцетама** в дозах 1600-2400 мг в сутки в течение, как минимум, 10-14 дней.

Для стабилизации достигнутых положительных изменений и для более полной оптимизации когнитивной продуктивности прием препарата целесообразно продолжить до 4 недель.

Прием препарата может носить превентивный характер и начинаться за 7-10 дней до предполагаемой нагрузки (выполнение ответственной работы в короткое время в ситуациях психоэмоционального напряжения: защита диссертации, проведение переговоров, заключение контрактов, сессия и другие). Такой режим приема **Луцетама** позволит сформировать состояние когнитивного оптимума к моменту предполагаемой нагрузки. Здоровым лицам, постоянно работающим в ситуаци-

ях психоэмоционального стресса и значительных когнитивных нагрузок, можно рекомендовать **Луцетам** в суточной дозе 1600-2400 мг в течение 4 недель 2-3 раза в год.

Полученные результаты позволяют расширить границы применения **Луцетама** и рекомендовать его в качестве эффективного препарата, позволяющего улучшить когнитивные функции, общее самочувствие, показатели активности, настроения и качества жизни.

Следовательно, **Луцетам** венгерской фармацевтической компании EGIS является одним из наиболее удачных современных ноотропных препаратов, который сочетает высокую эффективность оригинального фармацевтическо-

го средства пирацетама и оптимальные дозировки, облегчающие достижение комплайенса пациента, а значит, повышающие клиническую адекватность его применения. Высокодозированные лекарственные формы **Луцетама** позволяют длительно применять препарат у различных категорий пациентов. Кроме того, доказана эффективность применения **Луцетама** не только при выраженных формах цереброваскулярной патологии, но и при таких состояниях, как различные астено-невротические расстройства; вегетососудистая дистония; синдром хронической усталости и другие, а также у практически здоровых лиц с целью повышения продуктивности когнитивных функций.