

Роль антиоксидантов в коррекции психовегетативных, астенических и когнитивных нарушений

С.Н.Дума, Ю.И.Рагино

НИИ терапии СО РАМН, Москва

Наиболее частым механизмом патогенеза многих заболеваний ЦНС является ишемически-гипоксическое поражение головного мозга (ГМ), которое включает несколько механизмов: поражение клеток, вызванное свободными радикалами, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, некроз и/или апоптоз клеток, воспаление и иммунная патология, секвестрация молекул, гибель клетки. Это поражение является важным звеном патогенеза многих болезней и патологических состояний: инсультов, ишемически-гипоксической энцефалопатии (в условиях глобальной гипоперфузии и гипоксии, например остановка сердечной деятельности и дыхания и др.), хронической церебральной ишемии (дисциркуляторной энцефалопатии – ДЭ), метаболических нарушений, токсических поражений ЦНС и др. Актуальность антиоксидантного эффекта для ГМ заключается в том, что он уязвим для свободных радикалов: это объясняется тем, что мозг потребляет до 50% вдыхаемого кислорода, из 10 млрд митохондрий, находящихся в тканях нашего организма, половина приходится на ГМ, для него характерно тотальное доминирование аэробного механизма энергопродукции, мозг богат полиненасыщенными жирными кислотами, поэтому возникает сверхактивация перекисного окисления в ответ на любое повреждающее воздействие. В норме активация перекисного окисления сопровождается активацией антиоксидантной системы, но сам ГМ бедно представлен ею. По мере прогрессирования цереброваскулярной недостаточности усиливается дисбаланс прооксидантной и антиоксидантной систем [11], а именно нервные клетки наиболее чувствительны и одновременно наиболее расположены к индукции свободно радикальных реакций [13]. Оксидантный стресс является одним из важнейших звеньев патогенеза ишемически-гипоксических поражений ГМ, в первую очередь хронической церебральной ишемии (ДЭ). Анаэробный гликолиз, запускаемый при гипоксии, вызывает окисление сукцината: это срочный компенсаторный путь с менее эффективной энергопродукцией (выработка 2 молекул АТФ против 32 при аэробном дыхании), т.е. «обреченный» путь – он «захлопывается» при истощении запасов гликогена, именно он запускает выработку избытка свободных радикалов (СР), перекисное окисление липидов (ПОЛ). Последствия хронической ишемии и сопутствующего ей оксидантного стресса определяются компенсаторными реакциями ГМ, которые направлены на восстановление гомеостаза вследствие ишемии, и являются частным проявлением адаптации [13]. Наиболее ярко отражают состояние

компенсаторных процессов нейропсихологические, вегетативные и психопатологические показатели, характеризующие функциональное состояние ГМ [2]. Многочисленные результаты изучения роли оксидантного стресса при ишемии мозга дают основания для практического использования восполнения недостаточности антиоксидантных систем организма препаратами антиоксидантами [8]. В нашем сравнительном исследовании были использованы два современных антиоксидантных препарата (нейрокс и мексидол, МНН: этилметилгидроксипиридина сукцинат). Основным препаратом исследования был препарат нейрокс (Сотекс Фармфирма, Россия), обладающий антиоксидантными, мембраностабилизирующими эффектами, способствующий активации энергетического метаболизма в митохондриях и улучшающий выживаемость клеток в условиях гипоксии.

Цель нашего исследования – оценить эффективность влияния антиоксидантного препарата нейрокс на психовегетативные, астенические и когнитивные нарушения у пациентов с ДЭ 1 и 2 стадии.

Материалы и методы

В открытое сравнительное контролируемое исследование продолжительностью 15 дней были включены 60 пациентов обоего пола с подтвержденным диагнозом ДЭ 1–2 ст. в возрасте от 45 до 68 лет. Включенные в исследование пациенты случайным методом были разделены на 2 группы: 1-я (основная) группа (препарат Нейрокс): 30 человек (7 мужчин и 23 женщины) с ДЭ 1–2 ст., средний возраст 52,5 лет; 2-я (контрольная) группа (препарат Мексидол): 30 человек (4 мужчины и 26 женщин) с ДЭ 1–2 ст., средний возраст 51,5 лет. Статистически значимых различий между группами по полу и возрасту не было. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ДЭ 1–2 ст. был выставлен в соответствии с «Классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга», разработанной НИИ неврологии РАМН (Е.В.Шмидт, Г.А. Максудов, В.М. Коган, 1985 г.). По международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), заболевание рассматриваемых больных квалифицируется как «Другие уточненные поражения сосудов мозга с гипертензией» (рубрика I 67.8). Подтверждение или установление диагноза проводилось по результатам стандартизированного клинического неврологического обследования, а также анализа лабораторных данных (общий анализ мочи и крови, биохимическое исследование, проведенное за 3 мес от начала исследования) и инструментальных исследований (УЗДСГ сонных артерий и МРТ головного мозга), представленных в амбулаторной карте пациентов. Согласно «Классификации сосудистых поражений головного и спинного мозга» (Е.В.Шмидт, Г.А. Максудов, В.М.Коган, 1985 г.) клинически ДЭ 1 ст. проявляется субъективными церебральными жалобами (головная боль, шум, несистемное головокружение и т.д.), невротическими жалобами (раздражительная слабость, эмоциональная неустойчивость на фоне тревожно-депрессивных черт). При специальном обследовании выявляются легкие когнитивные нарушения (АКН) нейродинамического типа: замедление и инертность интеллектуальной деятельности, истощаемость, колебания внимания, уменьшение объема оперативной памяти. В неврологическом статусе – микроочаговая симптоматика (анизорефлексия, недостаточность конвергенции, негрубые рефлекс орального автоматизма, снижение устой-

НЕЙРОКС

Этилметилгидроксипиридина сукцинат

250 мг/5 мл № 5

100 мг/2 мл № 10

КИСЛОРОДНЫЙ КОКТЕЙЛЬ ДЛЯ МОЗГА И СЕРДЦА

- Антиоксидант
- Антигипоксант



Регистрационное удостоверение №: ПСР-007439/09
Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания,
перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

 **cotekc**

Таблица 1. Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и их резистентность к окислению (нМ МДА/мг белка ЛНП) у пациентов (n=30) до и после курса лечения препаратом Нейрокс (M±σ)

Показатели	Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП	Резистентность ЛНП к окислению катализатором			
		3 мин	6 мин	15 мин	30 мин
До исследования	1,1±0,1	6,0±0,6	9,6±0,9	13,9±1,0	20,0±1,1
После исследования	0,9±0,1	5,2±0,6	8,1±0,7*	12,1±0,9*	17,3±0,9*

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями до исследования.

Таблица 2. Содержание липофильных эндогенных антиоксидантов в ЛНП у пациентов (n=30) до и после курса лечения препаратом Нейрокс (M±σ)

Показатели	α-Токоферол, мг/мг белка ЛНП	Ретинол, мг/мг белка ЛНП	β-Каротин, мкг/мг белка ЛНП	Ксантины, мкг/мг белка ЛНП
До исследования	1,2±0,06	0,03±0,00	56,6±3,8	457,0±31,5
После исследования	1,4±0,07*	0,06±0,01	65,5±6,2*	472,8±40,9

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями до исследования.

чивости при выполнении координационных проб и т.д.). При ДЭ 2 ст. при некотором уменьшении выраженности субъективных жалоб усугубляются эмоциональные и познавательные расстройства. Когнитивные нарушения достигают стадии умеренных нарушений (УКН). На этой стадии, кроме нейродинамических расстройств, появляются дизрегуляторные (снижается контроль, способность планировать, выявляются нарушения выполнения заданий, уже не ограниченных рамками времени и т. д.). В неврологическом статусе могут выявляться легкие экстрапиримидные нарушения, неполный псевдобульбарный синдром, дисфункция отдельных ЧМН (чаще 7 и 12 пары по центральному типу) и др.

Задачи исследования:

1. Оценка влияния препарата на окислительно-антиоксидантный потенциал липопротеинов низкой плотности, на психоvegetативную симптоматику (тревога, вегетативные расстройства), астению у пациентов основной (нейрокс внутримышечно 5,0 мл/50 мг №15) и контрольной групп (мексидол внутримышечно 5,0 мл/50 мг №15).
2. Оценка влияния препарата на когнитивные нарушения нейродинамического типа (внимание, изменение объема оперативной памяти, скорость концентрации и т.д.) у пациентов основной и контрольной групп.
3. Определение скорости наступления клинических эффектов у пациентов в обеих группах, сравнительная оценка отдельных преимуществ препаратов и оценка их переносимости.

Критериями исключения из исследования являлось:

- лечение препаратами, влияющими на функции ЦНС в течение 4-х недель до начала исследования;
- нестабильные сопутствующие заболевания, требующие лечения изменяющимися дозировками лекарств;
- проявление депрессии, присутствующей или в анамнезе, по оценке исследователя (шкала депрессии Гамильтона >7 баллов);
- наличие признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости.

Терапия препаратами нейрокс и мексидол проводилась в течение 15 дней в обеих группах. Клинико-биохимические исследования: забор крови для биохимических исследований проводили двукратно – до начала исследования и через 15 дней исследования. Кровь для биохимического исследования брали утром натощак из локтевой вены через 12 ч после последнего приема пищи. Липопротеины низкой плотности (ЛНП) крови выделяли методом осаждения с

гепарином. В выделенных ЛНП определяли исходный уровень продуктов ПОЛ и далее проводили индуцированное катализаторами окисление ЛНП *in vitro* в течение 30 мин (через 3, 6, 15 и 30 мин), исследовали концентрации жирорастворимых антиоксидантов – α-токоферола, ретинола, β-каротина, ксантинов (по Ю.И.Рагино и др., 2005). Концентрацию белка в ЛНП оценивали по методу Лоури. Концентрации α-токоферола, ретинола, β-каротина, ксантинов, а также малонового диальдегида (МДА) в ЛНП детектировали флуориметрическими методами на спектрофлуориметре «Versafluor» (Bio-Rad, США). Оценка состояния пациентов проводилась на 1-й и 15-й дни терапии в сравнении с нормативными показателями с использованием следующих шкал и тестов:

1. Изучение когнитивных функций: таблицы Шульце (норма 40–50 с) – исследование скорости обработки информации, концентрации внимания. Тест Векслера (символьно-цифровое сочетание) – исследование скорости обработки информации, зрительно-моторной координации и избирательного внимания (норма 40 с и более, от 40–35 с соответствует ЛКН; меньше 35 с соответствует УКН, 30 и меньше – деменция).
2. Психоvegetативные и астенические расстройства:
 - 2.1. Шкала Гамильтона для оценки тревоги (НАМ-Ф). Критерии оценки: показатели 6 баллов и меньше норма; 7–13 баллов могут быть тревожные расстройства; 14–20 баллов – тревога, 21–28 баллов – симптоматическая тревога; более 29 баллов – выраженная тревога.
 - 2.2. Шкала субъективной оценки астении (MFI-20), показатели астении оценивались по 5 субшкалам (в каждой субшкале норма до 12 баллов): общая астения, физическая астения, снижение активности, снижение мотивации, психическая астения.
 - 2.3. Шкалы вегетативных нарушений: опросник для выявления признаков вегетативных нарушений (заполняется пациентом), норма до 15 баллов, сумма более 15 говорит о высокой вероятности наличия синдрома вегетативной дисфункции (А.М.Вейн, 1998 г.); схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений (заполняется врачом) (А.М.Вейн, 1998 г.); норма до 25 баллов, сумма более 25 баллов свидетельствует о высокой вероятности наличия синдрома вегетативной дисфункции.
3. Оценка эффективности лечения проводилась по следующим шкалам:
 - 3.1. Шкала глобального клинического воздействия – улучшение (CGI-I) после лечения (оцен-

Таблица 3. Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и их резистентность к окислению (нМ МДА/мг белка ЛНП) у пациентов (n=30) до и после курса лечения препаратом Мексидол (M±σ)

Показатели	Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП	Резистентность ЛНП к окислению катализатором			
		3 мин	6 мин	15 мин	30 мин
До исследования	2,1±0,2	5,7±0,4	8,0±0,5	13,5±0,7	22,5±0,9
После исследования	2,0±0,2	5,0±0,3*	7,3±0,4*	11,7±0,6*	19,6±0,8*

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями до исследования.

Таблица 4. Содержание липофильных эндогенных антиоксидантов в ЛНП у пациентов (n=30) до и после курса лечения препаратом Мексидол (M±σ)

Показатели	α-Токоферол, мг/мг белка ЛНП	Ретинол, мг/мг белка ЛНП	β-Каротин, мкг/мг белка ЛНП	Ксантины, мкг/мг белка ЛНП
До исследования	1,4±0,1	0,04±0,00	59,1±3,3	377,9±36,9
После исследования	1,4±0,1	0,05±0,00	59,7±3,9	366,4±40,2

Рис. 1. Влияние препаратов Нейрокс и Мексидол на уровень продуктов ПОЛ в ЛНП и их резистентность к окислению

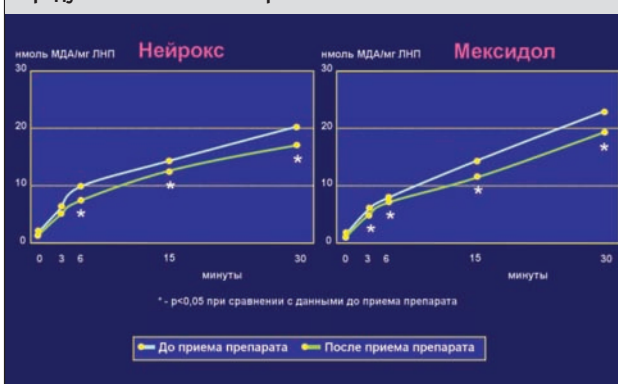
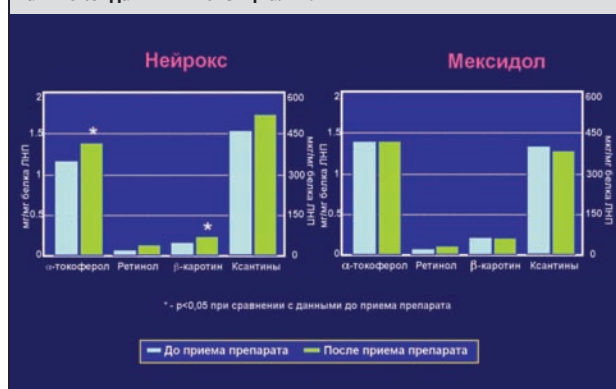


Рис. 2. Влияние препаратов Нейрокс и Мексидол на антиоксидантный потенциал и ЛНП



ка субъективного мнения врача-исследователя) по градациям: очень хорошее улучшение, хорошее улучшение, минимальные улучшения, нет изменений, минимальное ухудшение.

3.2. Шкала общего впечатления пациента после окончания лечения по градациям: сильно улучшилось с момента исследования, улучшилось с момента начала исследования, улучшилось незначительно с момента начала исследования, мало изменилось с момента начала исследования.

3.3. Регистрация побочных эффектов в обеих группах.

Статистическая обработка данных используемых тестов и шкал проводилась при помощи компьютерной программы SPSS, версия 11.5. Для обработки данных использовались непараметрические критерии Уилкоксона–Манна–Уитни. При сравнении вариационных рядов учитывались достоверные различия ($p < 0,001$), а в отдельных случаях – тенденции к достоверности различий ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Различия долей в группах рассчитывалось по критерию χ^2 -Пирсона. Статистическая обработка биохимических результатов выполнена на компьютере типа Pentium в статистической программе SPSS (версия 11.5). Использовались методы вариационной статистики с применением парного и независимого t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа. Критерием достоверности считали уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительное исследование влияния препаратов нейрокс и мексидол на окислительно-антиоксидантный потенциал липопротеинов низкой плотности у пациентов основной и контрольной групп. При исследовании влияния указанных препаратов на параметры окислительных процессов нами был сделан акцент на оценку прооксидантно-антиокси-

дантного потенциала частиц ЛНП и, в частности, содержания в них продуктов ПОЛ и жирорастворимых антиоксидантов, а также устойчивости ЛНП к индуцированному катализаторами окислению.

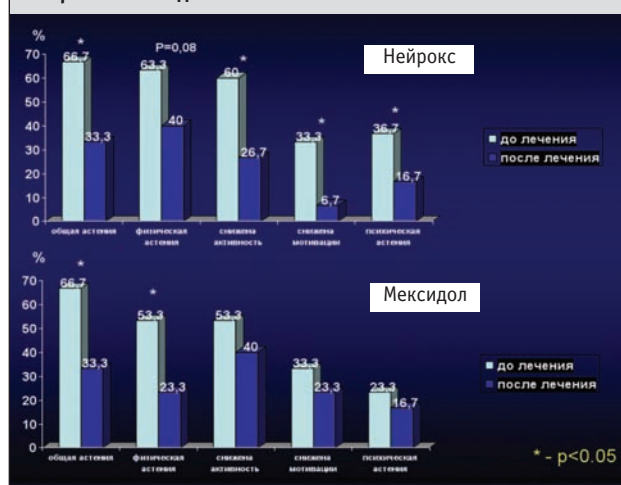
Выявлено, что после инъекций препарата Нейрокс у пациентов повысилась резистентность ЛНП к окислению (табл. 1): количество продуктов ПОЛ в ЛНП после 6-, 15- и 30-й мин их инкубации с катализаторами окисления снизилось на 16, 13 и 13% соответственно. Одновременно у пациентов этой же группы после приема нейрокса в ЛНП повысилось содержание α-токоферола и β-каротина на 17 и 16% соответственно (табл. 2).

В другой группе отмечено, что после введения препарата мексидол у пациентов также повысилась резистентность ЛНП к окислению (табл. 3): количество продуктов ПОЛ в ЛНП после 3-, 6-, 15- и 30-й мин их инкубации с катализаторами окисления снизилось на 12, 9, 13 и 13% соответственно. Однако каких либо изменений в содержании эндогенных липофильных антиоксидантов в ЛНП после приема мексидола зарегистрировано не было (табл. 4).

Сравнительная оценка влияния препаратов основной и контрольной групп по исследуемым биохимическим параметрам наглядно представлена на рис. 1 и рис. 2.

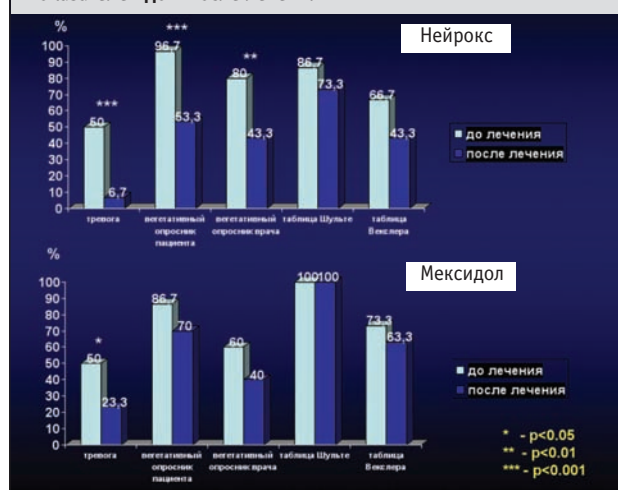
Результаты по сравнительному исследованию влияния препаратов основной группы (нейрокс) и контрольной группы (мексидол) на астеническую симптоматику пациентов. Астения – психопатологическое состояние, характеризующееся слабостью, повышенной утомляемостью, эмоциональной лабильностью, нарушениями сна. Повышенная утомляемость – одна из распространенных жалоб у пациентов с ДЭ 1–2 ст. Общеизвестно, что астенические симптомы мало подвержены спонтанному обратному развитию, что, как правило, всегда определяет необходимость проведения соответствующей тера-

Рис.3. Динамика субшкал MFI до и после лечения препаратами нейрокс и мексидол



пии. Существуют разные подходы к их терапии. За рубежом распространен подход, подразумевающий использование самых разных препаратов – от кортикостероидов до иммуномодуляторов, витаминов и антидепрессантов. В отечественной психофармакологии наиболее часто используются препараты группы ноотропов, использование психостимуляторов ограничено из-за рисков, связанных с их использованием (злоупотребление, синдром отмены) [1]. Поэтому наличие у антиоксидантов антиастенического эффекта является весьма важным качеством, так как они лишены нежелательных рисков психотропных препаратов и при этом обладают дополнительным широким спектром терапевтического действия (ноотропным, вегетостабилизирующим, антигипоксическим и т.д.). В нашем исследовании проводилась оценка динамики показателей по пяти субшкалам астенического синдрома (шкала MFI-20)

Рис. 4. Динамика психовегетативных и когнитивных показателей до и после лечения



(рис. 3). В 2 исследуемых группах доля пациентов с общей астенией составила 66,7%. Анализ субшкал астении показал близкие показатели распространенности астении на начало исследования: так по показателям физической астении (в основной группе – 63,3%, в контрольной – 53,9%); сниженной активности (соответственно 60 и 53,3%); сниженной мотивации (33,3% в обеих группах); только по показателям психической астении больший процент был в основной группе (35,7 против 23,3% в контрольной группе). На конец исследования была отмечена положительная динамика в обеих группах, статистически достоверные ($p < 0,05$) изменения отмечены по 4 субшкалам в основной группе (общая астения, снижение активности, снижение мотивации и психической астении), а показатели субшкалы физическая астения показали тенденцию к достоверности ($p = 0,08$). Статистически достоверные ($p < 0,05$) изменения в

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Этилметилгидроксипиридина сукцинат является ингибитором свободно-радикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стрессопротективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Механизм действия обусловлен антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами. Подавляет перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, улучшает структуру и функцию мембраны клеток. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов, что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Повышает концентрацию в головном мозге дофамина. Усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением аденозинтрифосфорной кислоты и креатинфосфата, активирует энергосинтезирующую функцию митохондрий. Повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация этанолом и антипсихотическими лекарственными средствами). Улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембраны клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), снижая вероятность развития гемолиза. Обладает гиполлипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и/или улучшает электриче-

НЕЙРОКС (Сотекс Фармфирма, Россия)
 Этилметилгидроксипиридина сукцинат
 Раствор для в/в и в/м введения, 50 мг/мл

скую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность нитропрепаратов, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности.

Стрессопротекторное действие проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов «сон-бодрствование», нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических изменений в различных структурах головного мозга. Обладает выраженным антиоксидантным действием при абстинентном синдроме, устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации, корректирует поведенческие и когнитивные нарушения. Под влиянием этилметилгидроксипиридина сукцината усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты.

ПОКАЗАНИЯ

Острые нарушения мозгового кровообращения (в составе комплексной терапии); дисциркуляторная энцефалопатия; нейроциркуляторная дистония; лёгкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза; тревожные состояния при невротических и неврозоподобных состояниях; абстинентный синдром при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств; острая интоксикация антипсихотическими лекарственными средствами.

Разделы: Противопоказания, Способ применения и дозы, Побочные действия, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

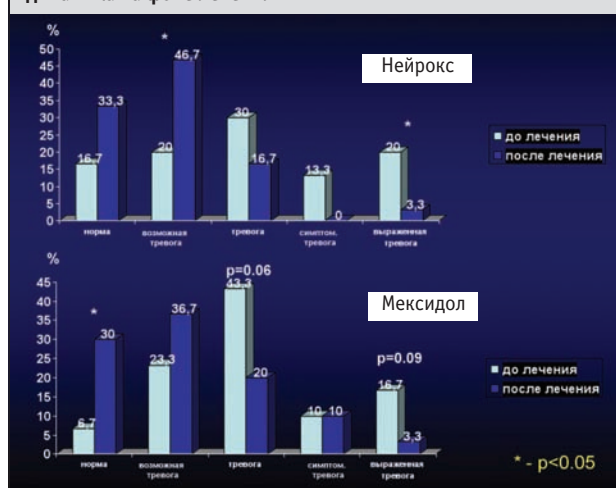
контрольной группе отмечены по 2 субшкалам (общая астения, физическая астения) (см. рис. 3).

Результаты по сравнительному исследованию влияния препаратов основной группы (Нейрокс) и контрольной группы (Мексидол) на психовегетативную симптоматику и когнитивные нарушения у пациентов. С середины 90-х годов международные эксперты обсуждают концепцию васкулярной депрессии. Предполагается, что хроническая ишемия ГМ приводит к дисфункции стриопалидарных-кортикальных путей и нарушению обмена нейротрансмиттеров, участвующих в регуляции настроения. При ДЭ 1 ст. соматические симптомы (общая слабость, головная боль, утомляемость, головокружение, нарушения сна) часто маскируют такие эмоциональные нарушения как лабильность, раздражительность, нервозность. Отличительной чертой сосудистых эмоционально-аффективных расстройств является их сочетание с когнитивными жалобами. Вместе с тем, аффективные расстройства, связанные с ДЭ 1–2 ст., плохо поддаются лечению антидепрессантами и другими психотропными препаратами. В литературе активно обсуждаются тактики сочетанного использования психотропной и сосудисто-метаболической терапии, а также терапии, направленной на гипоксически-ишемический патогенез хронической ишемии мозга. В практике невролога часто встречаются психогенные астении, сочетающиеся с вегетативной дисфункцией. У подобных пациентов часто диагностируют психовегетативный синдром (ПВС). Спецификой вегетативной составляющей ПВС является то, что актуальные жалобы драматизируются пациентом при отсутствии объективных признаков соматического заболевания или заболевания не может объяснить всего спектра и интенсивности жалоб; активный расспрос позволяет дополнительно выявить жалобы на нарушения в других сферах (полисистемность вегетативных расстройств); вегетативные жалобы сопряжены с нарушениями сна, раздражительностью по отношению к привычным жизненным ситуациям, чувством постоянной усталости, нарушением внимания, изменениями аппетита, нейроэндокринными расстройствами. Появление и усугубление жалоб связано с динамикой актуальной психогенной ситуации, а под влиянием психофармакологических средств происходит редукция жалоб. Вместе с тем важно отметить, что в классификации важнейших транквилизаторов в рубрике новые анксиолитики, в подгруппе мембранные модуляторы ГАМК А-бензодиазепинового рецепторного комплекса находятся препараты антиоксиданты: мексидол и др. [6].

В нашем исследовании оценка показателей тревоги (шкала НАМ-Ф) представлена на рис 4 (1 столбец). Тревожные расстройства были наиболее широко представленной симптоматикой в обеих исследуемых группах на начало исследования и составляли в основной группе – 83,3%, а в контрольной группе – 93,3%. На 15-й день терапии хорошую противотревожную динамику показали: основная группа – тревожная симптоматика отмечена у 66,7% пациентов (снизилась на 16,8% за 15 дней терапии), а в контрольной группе доля пациентов с тревожной симптоматикой снизилась до 70% (снизилась на 23,3%, $p<0,05$). Более подробный анализ выраженности тревожных расстройств по развернутой шкале Гамильтона для оценки тревоги (НАМ-Ф) в обеих группах показан на рис. 5.

В основной группе наилучшую динамику на конец лечения отметили в подгруппе «симптоматическая тревога» (с 13,3 до 0% на конец исследования и

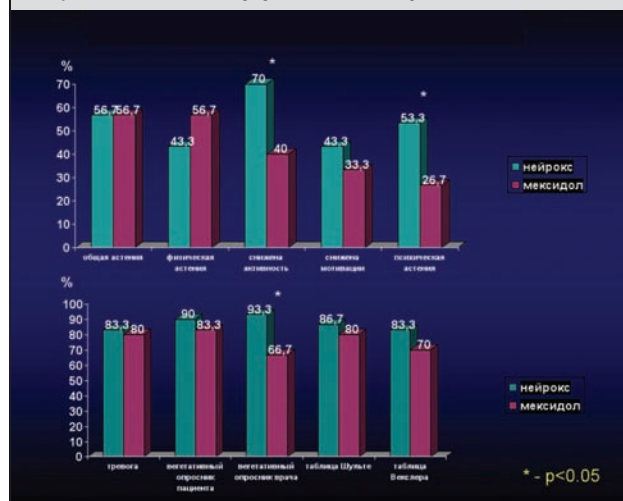
Рис. 5. Представленность тревожных расстройств и их динамика на фоне лечения



в подгруппе «выраженная тревога» с 20 до 3,3%; в подгруппе «тревога» с 30% до 16,7%). Хотя статистически достоверная динамика была выявлена только в категории «выраженная тревога» и «возможная тревога» ($p<0,05$), подобная положительная динамика, превышающая более 50% от начальной, считается весьма благоприятным показателем в лечении тревожных расстройств. В контрольной группе наилучшую динамику на конец лечения отметили также в подгруппе «выраженная тревога» – с 16,7 до 3,3% и в подгруппе «тревога» – с 43,3% до 20%. Доля пациентов с нормальными показателями к концу лечения увеличилась с 6,7 до 30% ($p<0,05$).

Лечение психовегетативного синдрома (ПВС) в рамках тревожных или астенических расстройств довольно часто вызывает проблемы у невролога. Лечение транквилизаторами или антидепрессантами нередко может усиливать астеническую симптоматику за счет их седативного эффекта и еще быстрее усиливать истощаемость психической деятельности [4, 10]. Назначение антидепрессантов при ПВС также бывает неоправданным, в связи с субдомальностью клинических проявлений. Препараты стимулирующего ноотропного действия могут повышать артериальное давление, нарушать сон, усиливать тревогу. Сегодня остается весьма актуальной проблема создания эффективных препаратов для коррекции ПВС [5]. Оценка динамики вегетативной симптоматики на фоне лечения представителями группы антиоксидантов (нейрокс и мексидол) представлена на рис. 4 (2 столбец – динамика вегетативной симптоматики по оценке пациента; 3 столбец – динамика вегетативной симптоматики по оценке врача). Вегетативная симптоматика была преобладающей в обеих исследуемых группах на начало исследования: так по опросу пациента в основной группе – 96,7% случаев; в контрольной группе – 86,7%. На конец исследования отмечена положительная динамика в обеих группах, но статистически достоверное снижение симптоматики отмечено только в основной группе – до 53,3% ($p<0,001$) (см. рис. 4). Согласно оценке вегетативной симптоматики, по мнению врача, на начало исследования большая выраженность была в основной группе – 80%; в контрольной группе – 60%. На конец исследования только в основной группе, по мнению пациента, вегетативная симптоматика снизилась на 43,4%, а по мнению врача – на 36,7% и была статистически достоверной ($p<0,001$ и $p<0,01$ соответственно). В контрольной группе была также выявлена положительная тенденция к снижению в выраженности вегета-

Рис. 6. Сравнительный анализ влияния терапии препаратами нейрокс и мексидол на улучшение исследуемых показателей

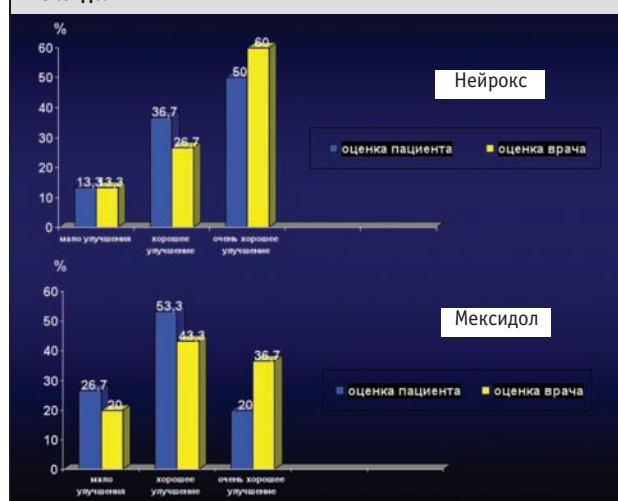


тивной симптоматики: по оценке пациента – на 16,7%, по мнению врача-исследователя – на 20%.

Отличительной чертой сосудистых эмоционально-аффективных расстройств является их сочетание с когнитивными жалобами. У препаратов антиоксидантов имеется широко признанный ноотропный эффект. Они улучшают процессы обучения и памяти – за счет стабилизации мембран, образования взаимосвязанных мембранных комплексов нейронов, вызывая активацию синаптических процессов и улучшение когнитивных функций, согласно синапсомембранной организации памяти. Оценка динамики когнитивных расстройств представлена на рис. 4 в 4-м столбце (таблицы Шульте) и 5-м столбце (тест Векслера). Проводилась оценка когнитивных функций только нейродинамического типа в связи с краткосрочностью исследования – 15 дней. В обеих группах были широко представлены подобные нарушения: так по скорости заполнения таблиц Шульте (исследование скорости обработки информации, концентрации внимания) в основной группе на начало исследования не укладывались в нужный норматив времени 86,7% пациентов, в контрольной группе норматив смогли выполнить в 100%. Оценка на конец исследования: в основной группе отмечалась положительная динамика (положительная дельта по времени выполнения теста составила 5,7 с), но не была статистически достоверной. В контрольной группе динамика не выявлена, хотя также выявлена положительная дельта в 4,4 с. Оценка динамики выполнения теста Векслера (символьно-цифровое сочетание) – исследование скорости обработки информации, зрительно-моторной координации и избирательного внимания показала: в основной группе не укладывались в требуемый норматив 66,7% пациентов. На конец исследования их доля в основной группе составила 43,3%, и хотя просматривается положительная динамика (положительная дельта в 6,9 дополнительных знаков за 1 мин) статистической достоверности не получено. В контрольной группе динамика показателей составила 73,3 и 63,3% соответственно, также просматривается положительная динамика (дельта в 4,2 знака), но статистически достоверной динамики не получено. Положительная динамика, выявленная при выполнении данных тестов, позволяет предположить получение статистически достоверных положительных результатов при более длительном приеме препаратов.

Влияние терапии препаратов на улучшение исследуемых показателей, сравнительная оценка. На рис. 6 отражена сравнительная оценка доли пациен-

Рис. 7. Оценка эффективности лечения препаратами нейрокс и мексидол



тов, у которых улучшились исследуемые показатели после терапии препаратами нейрокс и мексидол. Так, по астеническим субшкалам отмечается преимущество основной группы (по показателям сниженной активности и психической астении) – получена статистическая достоверность ($p < 0.05$), только по субшкале физическая астения отмечено преимущество препарата контрольной группы, хотя статистически недостоверное. По шкале оценки вегетативной симптоматики только в категории – по оценке врача – на конец исследования выявлена статистически достоверное преимущество ($p < 0.05$) у пациентов основной группы.

Оценка эффективности лечения проводилась с использованием шкал глобального клинического воздействия – улучшение (CGI-I) после лечения по оценкам субъективного мнения врача-исследователя и пациента. Оценка субъективного мнения врача-исследователя после лечения распределилась следующим образом: очень хорошее улучшение: основная группа – 60%, контрольная группа – 36,7%; хорошее улучшение: основная группа – 26,7%, контрольная группа – 43,3%; минимальные улучшения: основная группа – 13,3%, контрольная группа – 20%; нет изменений: основная группа – 0%, контрольная группа – 0%; минимальное ухудшение: основная группа – 0%, контрольная группа – 0% (рис. 7). Оценка по шкале общего впечатления пациента после окончания лечения: очень хорошее улучшение от начала исследования: основная группа – 50%, контрольная группа – 20%; хорошее улучшение: основная группа – 36,7%, контрольная группа – 53,3%; улучшилось незначительно от начала исследования: основная группа – 13%, контрольная группа – 26,7%; мало изменилось от начала исследования: основная группа – 0%, контрольная группа – 0% (см. рис. 7).

Регистрация побочных эффектов: в обеих группах зарегистрировано по 1 случаю незначительных побочных эффектов. В основной группе 1 пациентка предъявила жалобу на слабо выраженную сонливость и несистемное головокружение на начальном этапе терапии (первые 2 инъекции). В контрольной группе 1 пациентка отметила тошноту и легкое головокружение при введении первых инъекций. Исследование закончили все пациенты, из-за нежелательных побочных реакций отмены препаратов не было. Пациенты обеих групп отмечали появление болезненных уплотнений в ягодицах к концу терапии. Постинъекционных абсцессов зарегистрировано не было.

Выводы

1. Выявлено положительное влияние препаратов двух исследуемых групп на окислительный потенциал ЛНП, а именно – уменьшение предрасположенности к окислительным процессам ЛНП *in vivo* под влиянием обоих препаратов. Выявлен дополнительный эффект препарата основной группы (нейрокс) на антиоксидантный потенциал ЛНП, а именно – повышение содержания в ЛНП липофильных антиоксидантов α -токоферола и β -каротина, что более положительно характеризует препарат основной группы (нейрокс) в отношении антиоксидантных свойств.
2. В основной группе (нейрокс) отмечен более выраженный противоастенический эффект по 4 субшкалам: общей астении, сниженной активности, сниженной мотивации и психической астении ($p < 0,05$).
3. Выявлено положительное влияние препаратов двух исследуемых групп на тревожную симптоматику (статистически достоверное в контрольной группе, $p < 0,05$). Детальный анализ по субшкалам тревоги выявил положительную динамику в подгруппе «выраженная тревога» ($p < 0,05$) на фоне лечения препаратом нейрокс.
4. Выявлено положительное влияние препаратов обеих групп на вегетативную симптоматику. Статистически достоверная динамика отмечена только в основной группе (нейрокс) как по мнению врача ($p < 0,01$), так и по оценке симптоматики самого пациента ($p < 0,001$).
5. Выявлено незначительное положительное влияние препаратов обеих групп на когнитивную симптоматику нейродинамического типа. Подобные результаты с учетом наличия положительной тенденции к концу лечения можно объяснить краткосрочностью исследования (15 дней).
6. Сравнительная оценка двух препаратов выявила преимущества ($p < 0,05$) в основной группе (ней-

рокс) по сравнению с контрольной группой по показателям оценки противоастенического эффекта и изменениям вегетативной симптоматики по оценке врача.

Литература

1. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. Оценка диагностики и терапии астенических расстройств по результатам анкетирования врачей общей практики. Журн неврол и психиат. 2010; 110: 2: 56–60.
2. Антипенко Е.А., Густов А.В. Антиоксидантная терапия при дисциркуляторной энцефалопатии. Журн неврол и психиат. 2010; 110: 7: 53–55.
3. Арцимович Н.Г., Галушина Т.С. Синдром хронической усталости. М.: Научный мир, 2001.
4. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. М.: МИА, 2007; 208.
5. Вознесенская Т.Г., Фокина Н.М., Яхно Н.Н. Лечение астенических расстройств у пациентов с психовегетативным синдромом (результаты многоцентрового исследования эффективности и переносимости ладастена). Журн неврол и психиат. 2010; 110: 5: 17–26.
6. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Перспективы поиска анксиолитиков. Эксперим. и клин. фармакология. 2002; 65: 5: 4–17.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2000.
8. Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Жданова С.В. Коррекция свободнорадикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения. Трудный пациент. 2010; 8: 6–7: 26–30.
9. Путилина М.В. Астенические синдромы при хронической ишемии мозга и их коррекция. Cons.Med. 2010; 12: 9: 48–50.
10. Сафарова Т.П. Клинико-фармакологическое обоснование дифференцированной психофармакотерапии больных с астеническим синдромом: автореф. дис...кан. мед.наук. М.: 1997; 23.
11. Clemens J.A. Cerebral ischemia gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. Free Radic Biol Med. 2000; 28: 10: 1526–1531.
12. Kontos H. Oxygen Radical in Cerebral ischemia: The 2001 Willis tu-re. Stroke. 2001; 32: 2712–2716.
13. Pasker L.L., Prilipco Y., Cyisten Y. Free radical in the brain. Berlin, 1992; 120.