

5.2. Тиоцетам — комплексный лекарственный препарат тиотриазолина для лечения заболеваний нервной системы

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали целесообразность сочетанного применения тиотриазолина и пирацетама (Беленичев И.Ф., 1999; Козелкин А.А., Беленичев И.Ф., Гуйтур М.М. и др., 1999; Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Волошин М.А. та ін., 2001; Дзяк Л.А., Зорин Н.А., Анин Е.А. и др., 2002; Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р., 2002; Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Волошин Н.А., Коваленко С.И., 2003). До 2004 года при проведении доклинических испытаний комплексный препарат тиотриазолина и пирацетама изучали под названием «ноотрил», а в дальнейшем препарат получил название «тиоцетам». Наибольшей церебропротекторной и цереброваскулярной активностью обладает комбинация, состоящая из 50 мг тиотриазолина и 200 мг пирацетама (отчет представлен в Фармакологический центр МЗ Украины. — К., 2003). При последующем изучении эта комбинация продемонстрировала широкий спектр церебропротекторных и ноотропных эффектов, и на ее основе была разработана лекарственная форма — таблетки тиоцетам.

Тиоцетам как ноотропный препарат ослабляет амнестический эффект электрошока в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ), то есть ослабляет выраженность действия электрошока. Максимально антиамнестический эффект выражен в дозе 250 мг/кг. Антиамнестический эффект тиоцетама проявлялся на модели как ретроградной, так и антероградной амнезии. Тиоцетам устраняет амнезию, вызванную введением перед обучением скополамина и атропина. Наряду с ослаблением амнестического эффекта перечисленных выше агентов препарат тиоцетам также уменьшает степень мнестического дефицита, вызванного депривацией парадоксальной фазы сна (ПФС) и «конфликтной ситуацией». Тиоцетам в дозе 250 мг/кг устранял дефицит воспроизведения УРПИ, вызванного депривацией ПФС. Причем в этих тестах тиоцетам достоверно превосходил пирацетам (см. главу 2). Результаты исследований, полученных в условиях «конфликтной ситуации», создаваемой столкновением питьевого и оборонительного рефлексов, показали, что тиоцетам обладает выраженным антистрессорным действием, сохраняя у животных ориентировочную и двигательную активность, адекватность реагирования, снижение беспокойства и тревожности. Пирацетам в этих условиях оказывал достоверно менее выраженный антиамнестический эффект и не обладал антистрессорным действием. Курсовое

назначение тиоцетама в дозе 250 мг/кг перорально на протяжении 30 дней улучшало показатели кратковременной и долговременной памяти животных при их обучении в радиальном лабиринте.

Тиоцетам положительно влияет на процессы первичной обработки информации, ее фиксации и консолидации, устраняет мнестический дефицит не только перед обучением животных, но и после него. Пирацетам действует только на начальных этапах формирования памяти. Таким образом, для тиоцетама характерен более широкий спектр ноотропного действия, чем для пирацетама.

Другим немаловажным проявлением ноотропного действия тиоцетама было его благоприятное воздействие на физическое и психическое развитие недоношенных крысят. Тиоцетам устранял нарушение когнитивно-мнестических функций у недоношенных животных, улучшая показатели кратковременной и долговременной памяти, активируя ориентировочно-исследовательскую активность. Препарат тиоцетам значительно улучшал обменные процессы в головном мозге недоношенных крысят (процессы биоэнергетики, углеводный обмен, синтез белка).

Особый интерес представляют данные об эффективности тиоцетама при моделировании различных форм ишемии головного мозга. Тиоцетам достоверно повышал выживаемость животных с острым нарушением мозгового кровообращения или внутримозговым кровоизлиянием до 70 %, что в два раза выше, чем после применения пирацетама. Тиоцетам в эффективной дозе, вводимый в течение 4 дней после моделирования острого нарушения мозгового кровообращения, вызванного одно- и двусторонней перевязкой наружных сонных артерий, а также внутримозгового кровоизлияния значительно снижал угнетение безусловных рефлексов на болевые, световые и звуковые раздражители. Тиоцетам достоверно уменьшал проявления нарушения неврологического статуса, улучшал двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных. На фоне применения тиоцетама снижалось количество ишемически измененных нейронов, уменьшались проявления периваскулярного и перичеллюлярного отеков и число спавшихся капилляров, что является ведущим патогенетическим фактором предупреждения гибели нейронов (Туманский В.А., 2002; Шаврин В.А., 2003). Тиоцетам значительно активировал пролиферацию клеток глии и их функцию, вызывал усиление сателлитоза, что является главным фактором обеспечения жизнедеятельности нейронов при развитии ишемических повреждений головного мозга любой этиологии (Туманов В.П., Захарова О.А., 2002; Шаврин В.А., 2003). Количество клеток астроглии на единицу площади увеличивается в 5–6 раз на фоне применения тиоцетама и в 1,4 раза — после применения пирацетама (отчет о специфической активности тиоцетама представлен в Фармакологический центр МЗ Украины. — К., 2002).

Тиоцетам тормозит истощение запасов глюкозы и гликогена в нейронах в острый период ОНМК и внутримозгового кровоизлияния. Одновременно препарат уменьшает гиперпродукцию лактата, нормализует активность глюко-

зо-6-фосфатдегидрогеназы. Показатели окислительной продукции энергии (НАД / НАД-Н, цитохром-С-оксидаза, уровни пирувата, малата и изоцитрата) становятся выше, чем в контроле, и после применения пирацетама. Тиоцетам в большей степени, чем пирацетам корригирует нарушения биоэнергетики мозга при ОНМК преимущественно за счет восстановления аэробных путей продукции энергии. Поддержание тиоцетамом окислительного углеводного метаболизма определяет повышение уровня макроэргических фосфатов (АТФ и креатинфосфата) в тканях мозга (см. главу 2).

Тиоцетам увеличивал уровень РНК в тканях мозга животных с ОНМК или внутримозговым кровоизлиянием, что отражает процесс активации протеинового синтеза и является адаптационной реакцией на гипоксию, обеспечивающей перестройку метаболизма мозга без повышения потребности в кислороде. В клинике способность тиоцетама влиять на уровни ДНК, РНК и активность нуклеаз в ликворе и крови была показана в 2005 году при лечении тиоцетамом больных с начальными проявлениями цереброваскулярной болезни (Андріюк Л., 2005).

Тиоцетам тормозил активность свободнорадикальных реакций в ишемизированном мозге, достоверно снижая накопление биотоксических продуктов (альдегидов, кетонов), ограничивая тем самым их нейродеструктивное влияние на нейроны. Тиоцетам увеличивал активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы), повышал фонд α -токоферола. Антиоксидантный эффект пирацетама был значительно ниже и реализовывался за счет влияния на активность ферментов антиоксидантной защиты.

Тиоцетам оказывал выраженный церебропротекторный эффект в реабилитационный период нарушения мозгового кровообращения у животных (18-е сутки после моделирования ОНМК), улучшая показатели углеводно-энергетического обмена, повышая активность антиоксидантной системы мозга, усиливая ангиогенез, глиальный сателлитоз и выживаемость нейронов. В этот период ишемии мозга тиоцетам значительно повышал ориентировочно-исследовательскую активность животных. Одновременно тиоцетам проявлял антикоагулянтную и фибринолитическую активность, усиливал дестабилизацию фибриноидного сгустка.

На основе установленных фактов антиоксидантного действия тиоцетама при моделировании ОНМК и ВК было проведено исследование, подтверждающее участие прямого антиоксидантного эффекта тиоцетама в реализации его церебропротекторного действия (см. главу 2).

Таким образом, тиоцетам выгодно отличается от тиотриазолина и пирацетама в отношении таких механизмов церебропротекторного действия, как антиоксидантное, противоишемическое, антиамнестическое.

Более эффективное назначение комплекса тиотриазолина и пирацетама в отличие от только тиотриазолина при лечении детей, страдающих синдромом вегетосудистой дистонии, отмечено в неврологической практике (Боброва В.И., Славкин Ю.Л., 2000; Славкин Ю.Л., Пацера М.В., Славкина Е.Ю., 2002).

Данные об эффективности лечения детей, страдающих вегетососудистой дистонией, по уровню самооценки представлены в табл. 5.3. В результате проведенной терапии отмечено уменьшение интенсивности субъективных симптомов у детей: головной боли, головокружения, утомляемости, неустойчивости настроения, что свидетельствовало об улучшении кровоснабжения и метаболизма головного мозга. Е.Ю. Славкин, М.В. Пацера, Ю.Л. Славкина (2002) подтвердили хорошую переносимость совместного назначения двух препаратов и отсутствие каких-либо побочных реакций в виде аллергии, головокружения или диспептических расстройств и рекомендовали проведение подобных курсов лечения до 2–3 раз в год в зависимости от состояния больного ребенка.

Таблица 5.3. Эффективность лечения детей, страдающих синдромом вегетососудистой дистонии, по уровню самооценки

Группы больных	Кол-во детей	Результаты лечения, %		
		Значительное улучшение	Достоверное улучшение	Практически без изменений
Контрольная	26	20	30	50
Тиотриазолин	74	25,9	45,59	28,51
Тиотриазолин с пирацетамом	77	27,6	55,5	16,9

Указанная совокупность свойств тиоцетама послужила основанием для создания его лекарственных форм: таблетки по 0,25 г и инъекционный раствор в ампулах по 10 мл. Благодаря технологическим приемам, разработанным в Запорожском, Львовском и Тернопольском медицинских университетах совместно с АО «Галичфарм», действующие вещества хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте (до 97 %) и проникают в органы и ткани. Максимальная концентрация тиотриазолина и пирацетама в крови достигается одновременно через 60 минут, период полувыведения из плазмы крови — 6–7 часов (Стець В.Р., Мазур И.А., Волошин М.А., 1998; Кучеренко Л.И., Грошовий Т.А., 2001; Кучеренко Л.И., Зіменковський Б.С., Грошовий Т.А. та ін., 2002; Кучеренко Л.И., Грошовий Т.А., Дячок В.В. та ін., 2002). Выводится препарат из организма через почки в течение 32 часов.

На основании комплексного изучения нам представляется следующий механизм действия препарата тиоцетам (табл. 5.4).

В 2004 году после двух стадий клинических испытаний с положительным результатом препарат тиоцетам разрешен Фармакологическим центром МЗ Украины в качестве церебропротекторного и ноотропного средства для лечения больных с когнитивно-мнестическими нарушениями сосудистого, нейродеструктивного и нейродегенеративного генеза. В клинической практике одной из первых применила тиоцетам для лечения больных с церебральной патологией профессор Л.А. Дзяк (2004). Было показано, что лекарственный препарат

Таблица 5.4. Механизм действия препарата тиоцетам

Действие	Фармакологические эффекты
1. Антиоксидантное	<ol style="list-style-type: none"> 1. Торможение путей образования активных форм кислорода биоэнергетическими системами нейрона 2. Повышение активности АО-ферментов, особенно СОД 3. Снижение продукции активных форм кислорода в реакции Фентона и Габера — Вейсса за счет связывания железа (II) карбоксилем в структуре тиотриазолина 4. Ингибирование пероксинитрита за счет тиольной группы в структуре тиотриазолина
2. Противоишемическое	<ol style="list-style-type: none"> 1. Интенсификация анаэробных и особенно аэробных путей окисления глюкозы 2. Повышение фонда макроэргических фосфатов за счет синтеза АТФ. Активация дыхательной цепи митохондрий 4. Стимуляция процессов синтеза РНК и белка в рибосомах 5. Усиление сателлитоза глиальных клеток 6. Улучшение церебральной гемодинамики
3. Ноотропное	<ol style="list-style-type: none"> 1. Торможение окислительной модификации белка в головном мозге 2. Улучшение трофики нейроцитов 3. Активирующее действие на ГАМК-шунт

тиоцетам в дозе 20–30 мл (4–6 ампул) внутривенно капельно в 100 мл физиологического раствора 1 раз в сутки способствует эффективному улучшению нейropsychологического статуса, показателей биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга. Препарат тиоцетам имеет хорошую переносимость. Использование препарата тиоцетам в дозе 20–30 мл (4–6 ампул) внутривенно капельно в 100 мл физиологического раствора 1 раз в сутки более эффективно в сравнении с приемом 10 мл (2 ампулы) у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии.

Таким образом, тиоцетам является эффективным лекарственным средством при лечении дисциркуляторной энцефалопатии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга, что получило подтверждение в исследованиях, проведенных в клиниках Львова, Запорожья, Киева и Одессы (Козьолкін О.А., Черкез А.М., Козьолкіна С.О. та ін., 2006; Кузнецова С.М., Юрченко Ф.В., 2006; Андріюк Л., 2005; Лебедь Е.П., Васьковская Е.Б., Пронина А.В., 2006).

На основании результатов исследований установлено, что ведущим патогенетическим механизмом дисциркуляторной энцефалопатии является ишемия, обусловленная гипоксией головного мозга (Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А., 2000; Бурчинський С., 2005; Дзяк Л.А., Сирко А.Г., 2006). При гипоксии всегда наблюдается активация процессов свободнорадикального окисления и недостаточность ферментов антиоксидантной защиты с развитием оксидантного стресса, что приводит к деструкции клеточных мембран нейроцитов

и апоптозу (Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А., 2000; Губский Ю.И., Беленічев І.Ф., Коваленко С.І. та ін., 2004). Высокая эффективность антиоксидантов в качестве средств профилактики и терапии повреждений мозга, возникающих при его ишемии, подтверждает важнейшую патогенетическую роль окислительного стресса при ишемии мозга.

Тиоцетам оказывает выраженное антиоксидантное действие как в эксперименте, так в и клинике (Беленічев І.Ф., Мазур І.А., Волошин М.А. та ін., 2001; Беленічев І.Ф., Волошин М.А., Мазур І.А. та ін., 2002). Убедительные данные уменьшения уровня перекисного окисления белков у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения (ХНМК) получены в клинике нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета (Козьолкін О.А., Черкез А.М., Козьолкіна С.О. та ін., 2006; Козелкин А.А., Черкез А.Н., Шикаева Ф.В., 2006). Считают, что в состоянии окислительного стресса белки цитоплазматических мембран нейроцитов и клеток глии подвергаются атаке активных форм кислорода (АФК) в первую очередь (Арцукевич А.Н., Мальцев А.Н., Зинчук В.В., 2000; Дунаев В.В., Губский Ю.И., Беленічев І.Ф. и др., 2004). Поскольку окислительная модификация белков носит избирательный и специфический характер, а ее продукты являются ранними маркерами развития окислительного стресса, то дальнейшее исследование этого процесса будет способствовать совершенствованию мер по диагностике, профилактике и лечению дисциркуляторной энцефалопатии.

В исследованиях проф. А.А. Козелкиным вместе с сотрудниками (2006) были установлены особенности процесса перекисного окисления белков и антиоксидантной активности ферментов у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения на фоне комплексного лечения с использованием препарата тиоцетам. Проведено комплексное обследование и лечение 44 больных ХНМК (дисциркуляторная энцефалопатия II стадии). Все больные были распределены на две клинические группы: в первую вошли 26 пациентов, которые принимали препарат тиоцетам и комплексное стандартное лечение, а вторую группу составили 18 больных, получавших аналогичное лечение, но без использования тиоцетама. Для сравнения проведено исследование уровня продуктов перекисного окисления белков и каталазы у 16 практически здоровых добровольцев той же возрастной группы (группа сравнения). После проведенного курса тиоцетамом в течение 21 дня с приемом по 2 таблетки 3 раза в день были получены следующие результаты. В первой группе больных, принимавших тиоцетам, уровень карбонилированных белков составил $3,3 \pm 0,44$ ед.екст./мл, что незначительно ниже показателей контрольной группы, а во второй группе этот показатель на 11 % был выше, чем в контроле. Активность каталазы у больных первой группы, получавших тиоцетам, восстанавливалась и достоверно не отличалась от показателей контрольной группы, тогда как во второй группе была ниже в 1,3 раза. Применение отечественного комбинированного препарата тиоцетам в первой группе больных дает возможность ликвидировать последствия окислительного стресса, повышает активность ферментов

антиоксидантной системы и увеличивает компенсаторные возможности нервных клеток головного мозга.

Аналогичные результаты получены учеными Одесского медицинского университета, которые изучали эффективность применения тиоцетама у 30 больных пожилого возраста при дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза (Лебедев Е.П., Васильковская Е.Б., Пронина А.В., 2006). Тиоцетам назначали парентерально 10 мл внутривенно капельно № 14, затем по 2 таблетке три раза в день. Курс лечения длился 3–4 недели. В результате лечения у больных отмечались признаки улучшения гемодинамики, сглаживались признаки пирамидальной недостаточности, чувствительные и координаторные расстройства, увеличивался уровень активности больных. Положительным моментом лечения тиоцетамом больных этой возрастной группы явилось повышение объема воспроизведения зрительных, слуховых, словесных стимулов и умственной работоспособности (Лебедев Е.П. и др., 2006), то есть тиоцетам возможно использовать для профилактики развития дисциркуляторной энцефалопатии.

Интересные и очень перспективные результаты получены при лечении тиоцетамом больных с начальными проявлениями цереброваскулярной болезни (Андріюк Л., 2005). Автор оригинально подошел к выявлению метаболитотропного действия тиоцетама. Изучение нуклеинового гомеостаза у больных с цереброваскулярной патологией позволило установить его разнонаправленные изменения, коррелирующие с видом сосудистой патологии мозга (Ганич О.М., Коваль В.Ю., 2000). Среди больных с цереброваскулярными заболеваниями выделили пациентов с относительным и абсолютным дефицитом РНК, что является основой для структурных изменений в мозге, так как они обусловлены метаболическими нарушениями адекватного синтеза белка нейронами прежде всего. Автор патогенетически подошел к фармакологической коррекции нарушений, нуклеинового обмена в нейронах, применив в комплексном лечении тиоцетам. Впервые показано, что через три месяца после применения тиоцетама статистически достоверно нормализуется нуклеиновый гомеостаз, прежде всего, восстанавливается содержание РНК и активность рибонуклеаз. Эти изменения содержания нуклеиновых кислот отражают активацию процессов восстановления в нейронах, что проявляется уменьшением субъективных клинических признаков у больных с начальными проявлениями цереброваскулярной болезни (Андріюк Л., 2005).

За короткий период применения препарата в клинике получены хорошие результаты применения тиоцетама в остром периоде инсульта (Черный В.И., Городник Г.А., Островая Т.В. и др., 2006). В настоящее время инсульт является второй причиной смертности населения мира, по данным WHO Statistics Mortality Database (2005). В Украине гибель от инсульта мужчин и женщин составила 19–27 случаев на 10 000 населения и продолжает прогрессивно расти (Мищенко Т.С. та ін., 2006). Только 12 % больных, перенесших инсульт, возвращаются к полноценной трудовой деятельности, а каждый третий остается

инвалидом, представляя собой острую медико-социальную проблему (Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д., 1999; Гусев Е.И., 2003; Мищенко Т.С. та ін., 2006). Высокий процент инвалидизации среди лиц, перенесших инсульт, определил актуальность проблемы нейрометаболической цитопротекции и нейрореабилитации на всех этапах оказания им медицинской помощи (Виленский Б.С., 1999; Джібаладзе Д.Н., 2002; Кадыков А.С., 2003; Віничук С.М., 2004; Дубенко С.Г., 2005; Coffey E. et al., 2001; Shah E., Harwood R., 2002).

В работах, выполненных коллективом авторов под руководством проф. В.И. Черного (2006), обосновано применение тиоцетама при острой церебральной недостаточности различного генеза. Обследовано 46 больных с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) различного генеза в возрасте от 15 до 70 лет, находившихся на лечении в нейрохирургическом центре с диагнозом: мозговой инсульт (МИ) — 25 больных, черепно-мозговая травма — 21 пациент. Из них 18,1 % поступили в отделение нейрореанимации в пределах терапевтического окна. Больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, степени тяжести состояния и уровню нарушения сознания. Первая группа включала 20 пациентов (9 человек — с МИ и 11 больных — с ЧМТ), получавших 30 мл тиоцетама в сутки. Вторую группу составили 26 больных (14 пациентов — с МИ, 12 — с ЧМТ), получавших тиоцетам в дозе 15 мл в сутки. Тиоцетам вводился внутривенно капельно в суточной дозе по 30 и 15 мл на 150–200 мл физиологического раствора в течение 7–10 дней. В качестве контрольной группы использовались результаты обследования 28 неврологически и соматически здоровых добровольцев в возрасте от 14 до 70 лет. На основании динамической оценки центральной гемодинамики, показателей транскраниальной доплерографии, компьютерной томографии, кислотно-щелочного состояния крови, основных компонентов системы транспорта кислорода и состояния центральной нервной системы было впервые показано, что критических колебаний показателей центральной гемодинамики, транспорта кислорода и кислотно-щелочного состояния крови не отмечалось, то есть тиоцетам не вызывал срыва компенсаторных механизмов организма. Важнейшим фармакологическим эффектом действия тиоцетама после его введения в суточной дозе 30 мл больным с острой церебральной недостаточностью, как установили авторы, было увеличение уровня доставки кислорода при снижении уровней потребления и утилизации его в тканях. Способность устранять гипоксию мозга является одним из главных требований к ноотропным препаратам (Бурчинский С.Г., 2003; Мамчур В.И., 2006). Одновременно применение тиоцетама на фоне традиционного протокола терапии инсульта способствует улучшению результатов лечения больных с острой церебральной недостаточностью.

Инсульт — коварное заболевание, и реабилитация постинсультных изменений продолжается годами, без четких гарантий неповторения мозговой катастрофы. Поэтому разработка оптимальных реабилитационных медикаментозных, нейропсихологических, электрофизиологических, лечебно-физкультурных мероприятий для постинсультных больных представляет актуальнейшую

проблему неврологии (Виленский Б.С., 1999; Кадыков А.С., 2003; Шкловский В.М., 2003; Виничук С.М., Черенько Т.М., 2003; Кузнецова С.В. и др., 2006; Shah E., Harwood R., 2002).

На прошедшей Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики мозкових інсультів» (2006), проведенной на базе кафедры неврологии Запорожского медицинского университета, после доклада профессора В.И. Черного логично был представлен доклад профессора С.М. Кузнецовой Ее доклад об опыте применения тиоцетама у мужчин и женщин пожилого возраста в восстановительном периоде реабилитации после ишемического инсульта продолжал и дополнял доклад проф. В.И. Черного о лечении тиоцетамом больных с ишемическим инсультом в остром периоде. Исследование эффективности тиоцетама проведено у 45 больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, на фоне дисциркуляторной, атеросклеротической и гипертонической энцефалопатии в восстановительном периоде (до года после инсульта). Препарат вводили по 30 мл внутривенно капельно в 150 мл изотонического натрия хлорида раствора один раз в сутки. Курс лечения длился 14 дней. Клинический эффект и механизм действия тиоцетама оценивали по данным субъективного и объективного состояния больного, неврологическому статусу, показаниям церебральной гемодинамики результатам нейропсихологического обследования. Авторами исследования впервые показано, что 14-дневное введение тиоцетама больным, перенесшим ишемический инсульт, уменьшало головокружение, интенсивность головной боли, чувство тяжести в голове, неустойчивость при ходьбе и утомляемость. У постинсультных больных статистически достоверно улучшилась концентрация внимания, речь, повышался коэффициент работоспособности (согласно тестам Крепелина), активизировалась функция памяти (по методу А.Р. Лурия), что непосредственно отражает улучшение психоэмоциональных и мнестических функций головного мозга.

Подобные результаты улучшения умственной работоспособности были также получены при лечении больных пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией гипертонического генеза, у которых в анамнезе инсульта не было (Лебедь Е.П., Васьковская Е.Б., Пронина А.В., 2006). После курсового лечения тиоцетамом отмечено улучшение церебральной гемодинамики: увеличение линейной скорости кровотока и снижение ангиоспазма (индекс R_i) в интактной внутренней сонной артерии, уменьшение периферического сопротивления (индекс P_i) в средней мозговой артерии пораженного полушария. На этом фоне у постинсультных больных повышалась эффективность реабилитации, и статистически достоверно увеличивался индекс повседневной активности с $78,19 \pm 4,67$ до $89,05 \pm 3,32$ по шкале Бартела.

Полученные результаты высокой эффективности тиоцетама у постинсультных больных позволили проф. С.М. Кузнецовой в докладе «Принципы комплексной реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт» включить тиоцетам в схему комплексной реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт.

Заключение

Таким образом, многоцентровые клинические исследования, проведенные в неврологических клиниках Киева, Львова, Днепропетровска, Симферополя, Харькова, Донецка, Запорожья показали высокую эффективность применения тиоцетама при цереброваскулярных заболеваниях.

Важнейшим фармакологическим эффектом действия тиоцетама после его введения в суточной дозе 30 мл больным с острой церебральной недостаточностью было увеличение уровня доставки кислорода при снижении уровней потребления и утилизации его в тканях. Способность устранять гипоксию мозга является одним из главных требований к ноотропным препаратам. Одновременно применение тиоцетама на фоне традиционного протокола терапии инсульта способствует улучшению результатов лечения больных с острой церебральной недостаточностью. Ранее в эксперименте было установлено, что тиоцетам оказывал выраженный церебропротекторный эффект в реабилитационный период нарушения мозгового кровообращения у животных (18-е сутки после моделирования ОНМК), улучшая показатели углеводно-энергетического обмена, повышая активность антиоксидантной системы мозга, усиливая ангиогенез, глиальный сателлитоз и выживаемость нейронов. В этот период ишемии мозга тиоцетам значительно повышал ориентировочно-исследовательскую активность животных. Одновременно тиоцетам проявлял антикоагулянтную и фибринолитическую активность, усиливал дестабилизацию фибриноидного сгустка.

Интересные и очень перспективные результаты получены при лечении тиоцетамом больных с начальными проявлениями цереброваскулярной болезни. Изучение нуклеинового гомеостаза у больных с цереброваскулярной патологией позволило установить его разнонаправленные изменения, коррелирующие с видом сосудистой патологии мозга. Среди больных с цереброваскулярными заболеваниями выделили пациентов с относительным и абсолютным дефицитом РНК, что является основой для структурных изменений в мозге так как они обусловлены метаболическими нарушениями адекватного синтеза белка нейронами прежде всего. Впервые показано, что через три месяца после применения тиоцетама статистически достоверно нормализуется нуклеиновый гомеостаз, прежде всего восстанавливается содержание РНК и активность рибонуклеаз. Эти изменения содержания нуклеиновых кислот отражают активацию процессов восстановления в нейронах, что проявляется уменьшением субъективных клинических признаков у больных с начальными проявлениями цереброваскулярной болезни.

Впервые показано, что 14-дневное введение тиоцетама больным, перенесшим ишемический инсульт, уменьшало головокружение, интенсивность головной боли, чувство тяжести в голове, неустойчивость при ходьбе и утомляемость. У постинсультных больных статистически достоверно улучшались концентрация внимания, речь, повышался коэффициент работоспособности, активизировалась функция памяти, что непосредственно отражает улучшение

Глава 5. Применение тиотриазолина и тиоцетама для лечения заболеваний нервной системы

психоэмоциональных и мнестических функций головного мозга. Подобные результаты улучшения умственной работоспособности были также получены при лечении больных пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией гипертонического генеза, у которых в анамнезе инсульта не было.

После курсового лечения тиоцетамом постинсультных больных отмечено улучшение церебральной гемодинамики: увеличение линейной скорости кровотока и снижение ангиоспазма в интактной внутренней сонной артерии, уменьшение периферического сопротивления (индекс P_i) в средней мозговой артерии пораженного полушария. На этом фоне у постинсультных больных повышалась эффективность реабилитации, и статистически достоверно увеличивался индекс повседневной активности.

Схемы лечения, длительность курса применения инъекционного раствора и таблеток тиоцетама при различных заболеваниях нервной системы отличаются, что требует проведения дальнейших наблюдений. Вместе с тем этот препарат завоевал доверие у невропатологов и имеет хорошую перспективу для широкого применения его в неврологической практике.