

*Е. П. Луханина\**, *д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник,*  
*И. Н. Карabanь\*\**, *д-р мед. наук, проф., зав. Центром Паркинсонизма,*  
*Н. А. Мельник\*\**, *врач, Н. М. Березецкая\*\**, *науч. сотрудник*

\* Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины,

\*\* Институт геронтологии АМН Украины (Киев)

## ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ НООФЕНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

При болезни Паркинсона (БП), наряду с моторными расстройствами (брадикинезия, ригидность, тремор), имеет место нарушение когнитивных функций и процессов сенсомоторной интеграции [18]. Объективным отражением указанных нарушений является ухудшение при БП электроэнцефалографических (ЭЭГ) показателей деятельности центральной нервной системы. А именно, наблюдаются изменения характеристик связанных с событиями вызванных потенциалов: P300, являющегося нейрофизиологическим компонентом когнитивных функций [4, 16], и условной негативной волны (УНВ, в иностранной литературе — *contingent negative variation, CNV*), отражающей готовность нейрональных структур к осуществлению действия [8, 14].

Ноотропные средства обладают нейропротекторными свойствами и через посредство биоэнергетических, микроциркуляторных и нейрохимических механизмов оказывают положительное влияние на интегративные функции головного мозга [2]. Применение ноотропов при БП способствует улучшению когнитивных функций, повышает социальную адаптацию больных и усиливает эффективность противопаркинсонических препаратов [5].

Ноофен по своей фармакотерапевтической активности относится к ноотропным препаратам и является производным  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и  $\beta$ -фенилэтиламина [1, 7, 17]. Ноофен, как производное ГАМК, способен активировать ГАМК-ергическую систему, которая играет важную роль во многих физиологических и патофизиологических процессах [19]. Являясь нейроактивным моноамином, ноофен обладает свойством вызывать дофаминергические эффекты [3].

Цель настоящей работы заключалась в оценке эффективности курсового применения ноофена для улучшения мозговой деятельности в комплексной патогенетической терапии БП.

Запись электрофизиологических показателей была проведена у 19 больных с болезнью Паркинсона (9 мужчин, 10 женщин, в возрасте 51–75 лет, средний возраст  $61,8 \pm 1,7$  лет) со стадией заболевания 1,5 — 3,0 по Международной классификации Хена и Яра [15].

Больные получали базисную противопаркинсоническую терапию леводопой/карбидопой. Индивидуальная суточная доза леводопы составляла 250–750 мг. Базисная терапия оставалась неизменной в течение 1 месяца до начала исследования и на протяжении всего курса приема ноофена.

Регистрацию электрофизиологических показателей у больных осуществляли в одно и то же время суток до и после проведения курса лечения ноофеном. Препарат вводили в таблетированном виде в дозе 250 мг 3 раза в день (750 мг в сутки), на протяжении 21 дня.

Потенциал P300 записывали монополярно из центрального срединного отведения (Cz). Индифферентный электрод располагали на мочке уха. Электрод заземления находился на предплечье левой руки. Во время исследования испытуемый находился в расслабленном спокойном состоянии с закрытыми глазами. В открытом поле предъявлялись звуковые щелчки разной интенсивности: громкие (80 дБ HL) и тихие (50 дБ HL) в соотношении 80:20 соответственно (либо 75:25) с интерстимульным интервалом 2,5 с. Испытуемый должен был считать в уме количество тихих звуковых щелчков.

Биоэлектрические сигналы поступали на усилители с полосой пропускания 0,16–30 Гц и далее — на жесткий диск компьютера. Анализ проводили с помощью компьютерных программ. Время анализа составляло 2 с, включая предстимульный интервал 500 мс. Частота опроса имела величину 200 Гц. Для анализа отбирались безартефактные участки ЭЭГ. Ответы на значимые раздражители (тихие звуковые щелчки) усредняли и просчитывали латентный период и амплитуду компонентов вызванных потенциалов. Латентный период P300 считали от начала звукового раздражения до пиковой амплитуды этого компонента. Относительно предстимульной фоновой (нулевой) линии измеряли пиковую амплитуду P300. Амплитуду и латентность компонента P300 определяли в интервале 250–600 мс.

При регистрации условной негативной волны область отведения и условия регистрации были такие же, как при записи потенциала P300. Полоса пропускания усилителей составляла 0,08–15 Гц. УНВ регистрировали с использованием двух звуковых раздражителей разной интенсивности с интервалом 1 с: предупредительного (50 дБ HL) и пускового (80 дБ HL). В ответ на пусковой сигнал испытуемый нажимал кнопку. Время анализа составляло 3,1 с.

Исследовали следующие параметры:

1) продолжительность УНВ, измеренную как интервал времени между началом негативного отклонения от фоновой линии после предупредительного раздражителя и моментом предъявления пускового раздражителя (в мс);

2) площадь негативности  $S$ , мВ·мс по формуле:

$$S = (\sum A_i) \times \Delta t,$$

где  $A_i$  — значения амплитуд негативного отклонения от исходной фоновой линии с частотой опроса 200 Гц и  $\Delta t$  — временной интервал продолжительностью 5 мс;

3) среднюю амплитуду УНВ  $A$ , мкВ по формуле:

$$A = \sum A_i / n.$$

Для сравнения характеристик электрофизиологических показателей проводилась также запись потенциала P300 и УНВ в контрольной группе (КГ) — у 18 практически здоровых испытуемых (9 мужчин, 9 женщин, в возрасте 48–68 лет, средний возраст  $58,4 \pm 1,6$  лет).

Сравнение данных, полученных в КГ и у больных БП, проводилось посредством системы ANOVA. Данные, полученные у одних и тех же больных БП до и после лечения ноофеном, анализировали с помощью *t*-теста для попарно связанных вариантов. Статистическим критерием достоверности был принят  $p < 0,05$ .

**Исследование потенциала P300**

Латентный период потенциала P300 отличался в КГ и у больных БП (табл.). Его среднее значение по всей группе больных БП составляло  $365,0 \pm 11,8$  мс, что достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало значение этого показателя в КГ ( $321,1 \pm 9,6$  мс). Что касается амплитуды P300, то она у больных БП была меньше, чем у здоровых испытуемых, но это отличие не являлось достоверным.

Курсовое лечение ноофеном оказывало благоприятное влияние на параметры потенциала P300 у большей части исследуемых больных. Особенно выраженные изменения латентного периода P300 отмечались у тех больных БП, у которых его величина изначально превышала 350 мс, то есть существенно отличалась от нормальных значений (рис. 1).

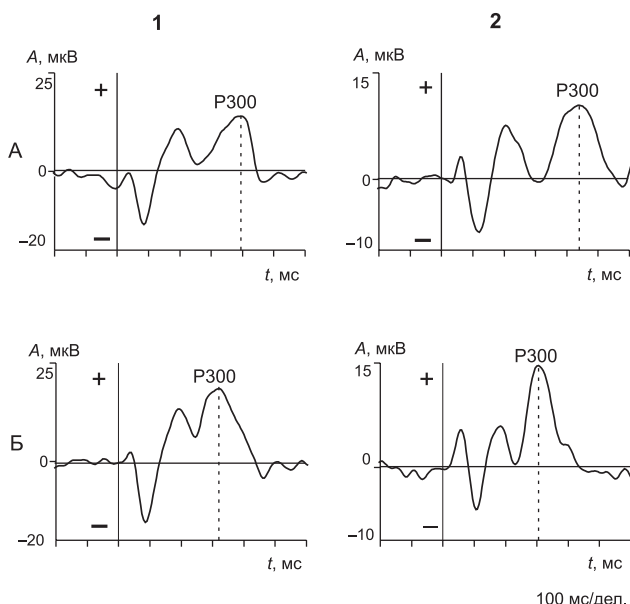
Таких больных было 11 (58 %). В этой группе больных средний латентный период P300 в вертексе под влиянием ноофена достоверно снизился с  $394,6 \pm 14,3$  мс до  $355,9 \pm 13,1$  мс ( $p < 0,001$ ; см. табл.). Изменения амплитуды P300 после курса лечения ноофеном у большинства больных были незначительны, хотя в части случаев наблюдалось заметное влияние препарата не только на латентный период этого потенциала, но и на его амплитуду (см. рис. 1, 2)

Таблица

**Изменение ЭЭГ-показателей (потенциала P300 и условной негативной волны — УНВ) в центральном срединном отведении (Cz) у больных болезнью Паркинсона в результате курсового применения ноофена**

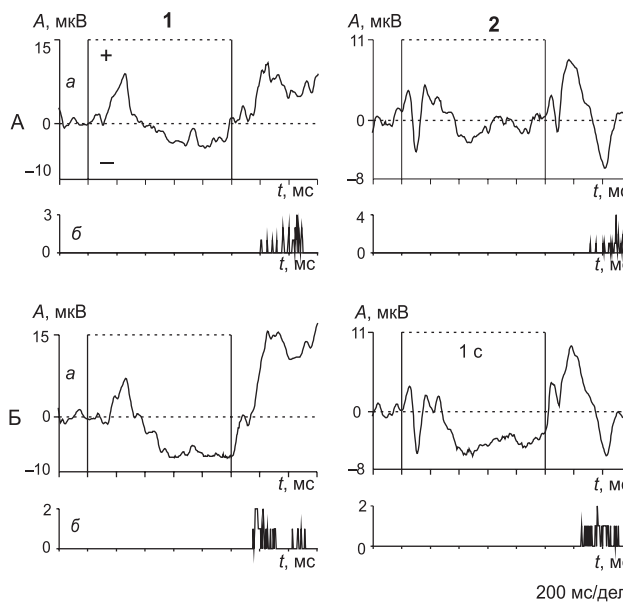
Группы испытуемых	Латентный период P300, мс	Условная негативная волна		
		продолжительность, мс	средняя амплитуда, мкВ	площадь, мВ·мс
Вся группа больных БП ( $n = 19$ ) до ноофена после ноофена	$365,0 \pm 11,8$	$573,3 \pm 27,9$	$4,3 \pm 0,6$	$2,5 \pm 0,4$
	$344,4 \pm 9,2$	$611,1 \pm 17,8$	$4,9 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,4$
Группа больных БП с выраженным эффектом до ноофена после ноофена	$n = 11$ (58 %) $394,6 \pm 14,3$	$n = 15$ (79 %) $556,3 \pm 31,5$	$n = 15$ (79 %) $3,3 \pm 0,4$	$n = 15$ (79 %) $1,7 \pm 0,2$
	$355,9 \pm 13,1^{***}$	$605,0 \pm 18,0$	$4,7 \pm 0,6^*$	$2,9 \pm 0,4^{**}$
Контрольная группа практически здоровых испытуемых ( $n = 18$ )	$321,1 \pm 9,6$	$620,3 \pm 10,2$	$9,5 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,6$

**Примечания:** Группу больных БП с выраженным эффектом составили больные, у которых показатели изначально существенно отличались от нормальных значений, а именно: латентный период потенциала P300 превышал 350 мс и площадь УНВ была менее 4 мВ·мс. *n* — количество испытуемых в группе. \* обозначает достоверность изменения показателей у больных БП после приема ноофена  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  (*t*-тест для попарно связанных вариантов).



**Рис. 1. Характерные образцы потенциала P300, зарегистрированные у двух больных с болезнью Паркинсона (1, 2) до (А) и после (Б) курсового лечения ноофеном**

Вертикальной линией обозначен момент предъявления значимого раздражителя. Положительность — отклонение вверх от нулевого уровня



**Рис. 2. Условная негативная волна у двух больных с болезнью Паркинсона (1, 2) до (А, а) и после (Б, а) курсового лечения ноофеном**

Вертикальными линиями обозначены моменты предъявления предупредительного и пускового сигналов с интервалом 1 с. б — регистрация простой сенсомоторной реакции нажатия на кнопку после предъявления пускового сигнала. По оси абсцисс — время, мс; по оси ординат — число нажатий на кнопку, отн. ед. Негативность — отклонение вниз от нулевого уровня.

**Исследование условной негативной волны**

УНВ имела вид продолжительного негативного отклонения после экзогенного вызванного потенциала, возникающего на предупредительный звуковой сигнал. Часто в УНВ можно было выделить две фазы: начальную и позднюю, за 200–300 мс до пускового сигнала (см. рис. 2). У больных БП отмечалось достоверное снижение средней амплитуды и площади УНВ ( $p < 0,001$ ), а также уменьшение ее продолжительности ( $p < 0,05$ ) по сравнению с испытуемыми КГ.

После курса ноофена все исследуемые параметры УНВ (продолжительность, средняя амплитуда и площадь) увеличивались (см. табл.). Наиболее значительное увеличение параметров УНВ наблюдалось у тех 15 больных (79 %), у которых УНВ была особенно плохо выражена до введения ноофена и ее площадь была менее 4 мВ·мс. У этих больных средняя амплитуда УНВ возросла с  $3,3 \pm 0,4$  до  $4,7 \pm 0,6$  мкВ ( $p < 0,05$ ), а площадь УНВ — с  $1,7 \pm 0,2$  до  $2,9 \pm 0,4$  мВ·мс ( $p < 0,01$ ). Средняя продолжительность УНВ также увеличилась, хотя и недостоверно, с  $556,3 \pm 31,5$  до  $605,0 \pm 18,0$  мс (см. табл.). На рис. 2, А, Б проиллюстрированы нативные записи УНВ у двух больных. Видно отчетливое увеличение всех параметров УНВ после курсового приема ноофена.

Следует отметить, что параллельно с увеличением параметров УНВ у больных после курса лечения ноофеном происходило уменьшение времени сенсорной реакции нажатия на кнопку (рис. 2, Б). Отмечались также улучшение настроения, памяти, внимания, снижение субъективных жалоб, повышение активности в повседневной жизни.

Результаты настоящего исследования показали, что курсовое лечение ноофеном у больных БП на фоне патогенетической противопаркинсонической терапии способствует нормализации ЭЭГ-показателей, объективно отражающих функциональную активность структур головного мозга. Латентный период потенциала Р300 у 58 % исследованных пациентов достоверно снижались с  $394,6 \pm 14,3$  до  $355,9 \pm 13,1$  мс ( $p < 0,001$ ), у 79 % больных увеличивались амплитуда и площадь УНВ с  $3,3 \pm 0,4$  до  $4,7 \pm 0,6$  мкВ ( $p < 0,05$ ) и с  $1,7 \pm 0,2$  до  $2,9 \pm 0,4$  мВ·мс ( $p < 0,01$ ) соответственно. Потенциал Р300 в мировой литературе рассматривается как нейрофизиологический компонент когнитивных функций [16] и достаточно широко используется для оценки функционального состояния центральной нервной системы при различных заболеваниях и поражениях головного мозга [11, 12]. УНВ, известная также как Е-волна, волна ожидания, возникает в период подготовки к действию и чаще всего используется для изучения непосредственно моторных функций [8]. В то же время в ряде работ убедительно показана связь УНВ с высшими интегративными процессами и состоянием когнитивных функций [6, 13].

Выявленное в настоящей работе улучшение параметров Р300 и УНВ после курсового применения ноофена соответствует имеющимся в литературе сведениям о положительном действии этого препарата на мозговую деятельность. Описано под влиянием ноофена повышение оперативной и ассоциативной памяти, улучшение графомоторных тестов [10]. Установлено благоприятное антиастеническое действие ноофена при разных формах неврозов, посттравматических состояниях, у людей пожилого

и старческого возраста [17]. Этот препарат эффективно улучшал самочувствие больных, повышал интерес к жизни, улучшал сон, снижал эмоциональную лабильность, уменьшал ощущения напряжения и тревоги [9, 17]. Подобное действие ноофена в виде улучшения настроения, снижения субъективных жалоб, повышения активности в повседневной жизни, а также облегчения осуществления двигательных реакций отмечалось и в настоящем исследовании.

Механизм благоприятного терапевтического действия ноофена обусловлен его трофическим и нейропротекторным влиянием на ткани головного мозга. Он выявляет отчетливое антигипоксическое действие, нормализует соотношение аэробных и анаэробных процессов, способствует повышению уровня глюкозы и увеличивает содержание макроэргических фосфатов в структурах центральной нервной системы [1, 7]. Можно полагать, что способность ноофена повышать интенсивность центральных дофаминергических процессов [3] может приводить к усилению лечебного действия антипаркинсонических средств

Таким образом, полученные в настоящей работе результаты дают основание полагать, что ноофен является перспективным средством дополнительного улучшения функционального состояния центральной нервной системы в комплексной терапии болезни Паркинсона.

**Список литературы**

1. Бурчинский С. Г. Препарат Ноофен (Фенибут): власти-вості, перспективи застосування та місце серед нейротропних засобів // Ліки. — 2002. — № 1–2. — С. 1–4.
2. Воронина Т. А., Серединин С. Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1998. — Т. 61. — № 4. — С. 3–9.
3. Гольдблат Ю. В., Лапин И. П. Усиление фенибутом лечебного действия антипаркинсонических средств // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1986. — № 8. — С. 1146–1148.
4. Коверская Н. Н., Зенков Л. Р., Яхно Н. Н. Когнитивный потенциал Р300 при болезни Паркинсона // Там же. — 2003. — № 8. — С. 42–49.
5. Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В. и соавт. Болезнь Паркинсона. — М.: Медицина, 2002. — 335 с.
6. Луханина Е. П., Карабань И. Н., Буренок Ю. А. и соавт. Две фазы условной негативной волны у человека: связь с двигательными и ментальными функциями // Российский физиол. журнал им. И. М. Сеченова. — 2005. — Т. 91. — № 4. — С. 364–373.
7. Мехилане Л. С., Ряго Л. К., Алликметс Л. Х. Фармакология и клиника фенибута. — Тарту: Изд-во ТГУ, 1990. — 148 с.
8. Садеков Р. А., Вендрова М. И. Моторная асимметрия и межполушарные взаимоотношения при болезни Паркинсона // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2004. — № 1. — С. 42–46.
9. Сыропятов О. Г., Дзеружинская Н. А., Яновский С. С. Место ноофена в лечении тревожных расстройств у пациентов в общей медицинской практике // Український вісник психоневрології. — 2004. — Т. 12, вип. 1 (38). — С. 156–159.
10. Хайтович М. В. Порухення когнітивних функцій у дітей з вегетативними дисфункціями та їх корекція ноофеном // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2002, № 5. — С. 26–29.
11. Alonso-Prieto E., Palmero-Soler E., Cuspidada-Bravo E., Cordero-Eiriz A., Trujillo-Barreto N., Trujillo-Matienzo C., Fernandez-Concepcion O., Jimenez-Conde A. Cognitive diagnosis of cerebrovascular disease by event-related potentials: anatomical sources that generate P300 // Revista de neurologia. — 2004. — V. 38. — № 3. — P. 229–233.
12. Aotsuka A., Weate S. J., Drake M. E. Jr., Paulson G. W. Event-related potentials in Parkinson's disease // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. — 1996. — V. 36. — № 4. — P. 215–220.
13. Deecke L. Clinical neurophysiology of Parkinson's disease. Bereitschaftspotential and contingent negative variation. // Adv. Neurol. — 2001. — V. 86. — P. 257–271.

14. Gerschlager W., Alesch F., Cunnington R., Deecke L., Dirnberger G., Endl W., Lindinger G., Lang W. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves frontal cortex function in Parkinson's disease. An electrophysiological study of the contingent negative variation // *Brain*. — 1999. — V. 122. — Pt. 12. — P. 2365–2373.

15. Hoehn M. M., Yahr M. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // *Neurology*. — 1967. — V. 17. — P. 427–442.

16. Iijima M., Osawa M., Iwata M., Miyazaki A., Tei H. Topographic mapping of P300 and frontal cognitive function in

Parkinson's disease // *Behavioral neurology*. — 2000. — V. 12. — № 3. — P. 143–148.

17. Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug // *CNS Drug Rev*. — 2001. — V. 7. — № 4. — P. 471–481.

18. Lewis G. N., Byblow W. D. Altered sensorimotor integration in Parkinson's disease // *Brain*. — 2002. — V. 125. — P. 2089–2099.

19. Marshall F. H. Is the GABA B heterodimer a good drug target? // *J. Mol. Neurosci*. — 2005. — V. 26 — № 2–3. — P. 169–176.

*Надійшла до редакції 17.01.2006 р.*

*О. П. Луханіна, І. М. Карabanь,  
Н. О. Мельник, Н. М. Березецька*

**Електрофізіологічне дослідження  
ноотропної дії ноофену в комплексній терапії  
хвороби Паркінсона**

*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України,  
Інститут геронтології АМН України (Київ)*

Дана робота присвячена дослідженню у хворих з хворобою Паркінсона впливу курсового лікування ноофеном на пов'язані з подіями викликані потенціали мозку: P300 та умовну негативну хвилю (УНХ). Хворі отримували базисну терапію з леводопа/карбидопа, яка залишалася незмінною один місяць до початку дослідження і протягом усього курсу прийняття ноофену (250 мг, 3 рази на день, 21 день). У тих хворих, потенціали мозку яких суттєво відрізнялися від нормальних значень після курсу ноофену відмічалось вірогідне покращання їх параметрів: зменшення латентного періоду потенціалу P300 та збільшення амплітуди і площі УНХ. Ноофен видається перспективним допоміжним засобом ноотропної дії для поліпшення мозкової діяльності в комплексній патогенетичній терапії хвороби Паркінсона.

*E. P. Lukhanina, I. N. Karaban',  
N. A. Mel'nik, N. M. Beretzetska*

**Electrophysiological study of the nootropic effect  
of noophen in complex therapy  
of Parkinson's disease**

*A. A. Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine,  
Institute of Gerontology of the AMS of the Ukraine (Kyiv)*

The present study aimed at investigation in the patients with Parkinson's disease influence of noophen treatment on the event-related evoked potentials: P300 and contingent negative variation (CNV). The patients received basic levodopa/carbidopa therapy that remained invariable for one month before investigation and during all course of noophen intake (250 mg, 3 times in a day, 21 days). In the patients with essential differences of the brain potentials comparing to the normal values, after course of noophen significant improvement of their parameters was revealed: a decrease of P300 latency and an increase of CNV amplitude and square. Noophen may be recommended as a perspective additional drug with nootropic action for brain functions improvement in the complex pathogenetic therapy of Parkinson's disease.

УДК 616.857–085

*Т. Н. Майкова*

Научно-консультативный и диагностический центр «Головная боль» (Днепропетровск)

**ПРИМЕНЕНИЕ ЛАМОТРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОЛОВНОЙ БОЛИ  
В СВЕТЕ КОНЦЕПЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕЙРОНАЛЬНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ**

Применение антиконвульсантов — блокаторов натриевых каналов — в последние годы получило более широкое, чем лечение судорожных расстройств, назначение. По данным литературы, препараты данной группы применяются для лечения психоэмоциональных расстройств, различных видов головной боли, как терапевтические агенты для предотвращения нейротоксичности и нейродегенерации при инсульте, эпилепсии, травмах мозга, при лечении невропатических болей [1–3]. Ламотрин позиционируется среди антиконвульсантов как относящийся к группе наиболее селективных блокаторов глутаматных рецепторов, обладающий некоторыми преимуществами перед другими антиконвульсантами (хорошей субъективной переносимостью, отсутствием индукции ферментативных систем печени). Для пациентов с головной болью, предпочитающих амбулаторное лечение, эти качества являются привлекательными и дают дополнительные возможности врачу в организации профилактической коррекции. В зарубежной литературе обсуждается успешность применения ламотридина в лечении хронической мигрени в качестве предупреждающего приступы метода [4]. Исходя из собственного опыта и литературных данных, мы провели проспективное исследование применения ламотрина для профилактического лечения хронической головной боли напряжения и хронической мигрени без ауры.

Выбор того или иного препарата в нашем Центре происходит не эмпирически, а с учетом индивидуальных патогенетических механизмов формирования гипервозбудимости центральных неспецифических систем мозга. По нашему мнению, наиболее адекватной и доступной методикой для определения особенностей функционирования ЦНС является энцефалография в варианте компьютерной обработки результатов. Проведенные ранее исследования позволили интерпретировать энцефалографию как метод, отражающий совокупную возбудимость нейронов мозга в зависимости от количества воздействующего на постсинаптическую мембрану медиатора и создать концепцию саморегуляции центральной нейрональной передачи [5]. Несмотря на более чем 50-летний опыт применения электроэнцефалографии, природа ритмов ЭЭГ не объяснялась [6]. В своем исследовании мы показали, что при применении препаратов, накапливающих в синаптической щели медиатор (имеются в виду истинные медиаторы — катехоламины, серотонин, ацетилхолин), в силу различных воздействий на процесс нейротрансмиссии, на ЭЭГ увеличивается мощность и представленность  $\alpha$ -ритма. При лечении медикаментами, уменьшающими пресинаптическое выделение медиатора,  $\alpha$ -ритм уменьшается по мощности и представленности, и может трансформироваться в медленные  $\theta$ - и  $\delta$ -ритмы. Таким образом, была показана зависимость фор-