



М.М. ПРОКОПІВ, Л.І. СОКОЛОВА

Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, Київ

## ГАМК-ергічна корекція у психоневрології: ретроспектива та сучасність

Висвітлено сучасні погляди на нейротрансмісію медіаторів у головному мозку, патофізіологічні зміни ГАМК-ергічної передачі при низці захворювань. Проведено аналіз наукових публікацій щодо використання препаратів, які мають коригувальний вплив саме на ці ланки патофізіологічних змін. Доведено доцільність використання фенібуту при деяких психоневрологічних захворюваннях.

**Ключові слова:** нейротрансмітерна система, ГАМК-ергічна передача, психоневрологічні захворювання, лікування, фенібут.

Більшість захворювань головного мозку пов'язані з порушенням збуджувальних і гальмівних процесів. Це відбувається за наявності як органічних уражень головного мозку (інсультів, травм), так і функціональних захворювань (неврозів, межових станів). Вивченню гальмівно-збуджувальних процесів присвячено чимало фундаментальних і клінічних досліджень.

Одним із медіаторів гальмівної групи є гамма-аміномасляна кислота (ГАМК). Серед амінокислот ГАМК — це основний і унікальний нейромедіатор, який бере участь у процесах центрального гальмування. У 1950 р. Ю. Робертс уперше виявив її в мозку. У 1963 р. в експерименті на тваринах англійському вченому К. Крневичу вдалося встановити гальмувальний вплив ГАМК на нервову передачу. Японські дослідники виявили, що ГАМК може гальмувати не лише викликані, а й спонтанні потенціали як кори головного мозку, так і інших ділянок мозку. ГАМК синтезується і виділяється саме в тих ядрах мозку, які відповідають за його гальмування. Вважають, що 30—50 % гальмувальних імпульсів забезпечує саме ГАМК, котра синтезується в цитоплазмі нейронів мозку та з потоком нервового імпульсу виділяється до синаптичної щілини.

Існують два підтипи рецепторів, з котрими взаємодіє ГАМК: ГАМК-А-рецептори відповідають за швидку інгібіторну відповідь (це хлорний канал, керований лігандом) та ГАМК-В-рецептори, які пов'язані з G-протеїном та існують не лише в нейронах і глії, а й поза центральною нервовою системою (ЦНС). ГАМК-рецептори оточені іншими рецепторами, які регулюють процес гальмування. Це рецептори барбітуратів, бензодіазепінів, котрі виявляють міорелаксаційну, седативну та протисудомну дію. В судинах головного мозку також існує система синтезу та деградації ГАМК. Нейротрансмісія ГАМК спричиняє відкриття клітинних каналів, посилення надходження крізь постсинаптичну мембрану негативно заряджених іонів хлору і виникнення гіперполяризації, тобто гальмування.

ГАМК виконує в мозку також інші вкрай важливі фізіологічні та біохімічні функції. Вона бере участь у багатьох обмінних процесах: впливає на транспорт та утилізацію глюкози, збільшує надходження кисню до клітин, утворення АТФ, тобто підвищує стійкість клітин мозку до кисневого голодання, активує синтез білків, енергетичні процеси, поліпшує кровопостачання головного мозку. Ці медіаторні та метаболічні властивості ГАМК зацікавили фармакологів.

Першою спробою медикаментозного використання активатора рецепторів ГАМК був створений японськими вченими препарат Гаммалон, який яв-

© М.М. Прокопів, Л.І. Соколова, 2013

ляв собою ГАМК у чистому вигляді. Пізніше з'явився російський аналог — Аміналон. У 1963 р. бельгійські фармакологи створили сполуку, яка являла собою поєднання ГАМК з додатковими радикалами (Ноотропіл). Дослідження препарату виявило його позитивний вплив на пам'ять, мислення, процес навчання та інші вищі мозкові функції. Це сприяло появі у 1972 р. терміна «ноотропні препарати» (noos — розум, tropos — спорідненість). Згідно з оцінкою експертів ВООЗ ноотропні препарати активують здатність до навчання, поліпшують пам'ять та розумову діяльність, а також підвищують стійкість мозку до агресивних впливів.

В основі ноотропних препаратів лежать три механізми впливу: відновлення балансу між збуджувальними та гальмівними процесами у головному мозку, активація обмінних та енергетичних процесів, підвищення стійкості нейронів до кисневого голодання та мембранотоксичних впливів. Ці препарати досить популярні і застосовуються при різних неврологічних захворюваннях, травмах головного мозку, психічних хворобах, хронічному алкоголізмі. Ймовірно, в майбутньому буде розкрито повністю їх механізм дії і їх будуть застосовувати для лікування наслідків захворювань мозку і запобігання його старінню. Нині у понад 30 міжнародних науково-дослідних центрах триває пошук нових та вивчення впливу вже відомих нейропротекторних препаратів при різних гострих і хронічних захворюваннях.

Як відомо, ГАМК у чистому вигляді не розчиняється у жирах, що знижує її надходження до мозку. Для кращого проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр, а відповідно, для кращого проникнення у речовину мозку необхідно було приєднати до молекули ГАМК розчинний у жирах радикал. Ленінградський фармаколог професор І.П. Лапін запропонував ввести до складу молекули ГАМК добре розчинний у жирах фенільний радикал. Так було створено фенібут, котрий являє собою гідрохлорид бета-феніл-гамма-аміномасляну кислоту. Ця сполука чинить позитивну фармакологічну дію: полегшує передачу імпульсів у ЦНС шляхом безпосереднього впливу на ГАМК-ергічні рецептори та використовується як антигіпоксикант та антиамнестичний засіб; має властивості денного транквілізатора, зменшує вираженість когнітивних розладів, тривоги, страху, нормалізує сон, поліпшує фізичну та розумову діяльність, має властивості антиконвульсанта. Виявлено її ефективність у лікуванні вегетативних порушень. Водночас препарат не має побічної збуджувальної дії.

У літературі є дані про різні дослідження, які проводили для вивчення ефективності фенібуту. Голова комісії з нейротропних та психотропних лікарських засобів ДФЦ МОЗ України д. м. н. проф. Л. Громов [4], характеризує різні препарати, так висловився про фенібут: «За клінічним спектром і механіз-

мом дії фенібут займає дещо відокремлене положення у структурі цих препаратів, оскільки разом з високими ноотропними властивостями фенібут є високоефективним, швидкодіючим препаратом, який практично не має небажаних супутніх явищ, характерних для транквілізаторів, антидепресантів, психостимуляторів».

Експериментальні та клінічні дослідження виявили, що фенібут має седативну дію, анальгетичний вплив, стимулює процеси навчання і пам'яті, підвищує фізичну працездатність, а також має транквілізуювальну дію. Помітне послаблення симптомів тривоги, страху, підвищеної емоційної збудливості спостерігають переважно у хворих з астенічними синдромами. Фенібуту притаманна виражена антигіпоксична дія і здатність збільшувати вміст глюкози в мозку. Порівняльні дослідження [2] показали, що за ноотропною (антигіпоксичною та антиамнестичною) і вазотропною (зникнення головного болю, запаморочення, вегетативної лабільності) дією фенібут перевищує пірацетам. Транквілізуювальний ефект фенібуту виявляється паралельно з ноотропною дією.

Численні клінічні дані [11, 12] свідчать про те, що фенібут найефективніший при станах астенії (неврози і психопатії, постінсультні й посттравматичні стани, інтоксикації, зокрема алкогольна). Автори зазначають, що на відміну від пірацетаму та Аміналону, фенібут не виявляє психостимулювальної дії (підвищення дратівливості і тривожності, порушення сну та інші ефекти переважно небажаного характеру). Важливо, що клінічна ефективність фенібуту виявляється в перші години і дні лікування на відміну від пірацетаму та Аміналону, дія яких відбувається повільно — протягом одного-двох тижнів курсу лікування.

З огляду на широту спектра клінічної дії, а також високу безпечність, фенібут є засобом вибору в дитячій психіатрії та неврології. Препарат застосовують при логоневрозах, тіках функціонального та органічного походження у дітей. У дорослих його використовують при підвищенні м'язового тону у постінсультних хворих, тривожно-астенічних станах при неврозах і психопатіях, порушеннях сну в осіб, які страждають на неврози, судинні та сенільні психози, депресивних і тривожно-депресивних станах, неврозах і реактивних психозах, гіпоманіакальних станах, у комплексній терапії алкоголізму, для запобігання побічним ефектам під час електросудомної терапії, як заспокійливий засіб перед травматичними діагностичними процедурами і хірургічним втручанням, з метою потенціювання дії нейролептиків і барбітуратів.

В аналітичному огляді О.Г. Сиропятова та співавт. [11] наголошується, що численні експериментальні та клінічні дослідження підтверджують важливе значення нейрохімічного компонента в патогенезі виникнення тривоги, зокрема таких медіа-

торів, як ГАМК та серотонін. Стан тривоги — це результат не дисфункції однієї нейротрансмітерної системи, а дизрегуляції низки систем. До патогенезу залучено гіпоталамічні, лімбічні й кортикальні структури, катехоламінергічні, серотонінергічні та ГАМК-ергічні шляхи. ГАМК-ергічна система посідає особливе місце. На рецепторний комплекс ГАМК можуть впливати різні сполуки — як агоністи, так і антагоністи. Блокування бензодіазепінових рецепторів призводить до розвитку тривожно-фобічних порушень, а більшість місць їх зв'язування розташовані у лімбічній системі.

У клінічних дослідженнях щодо лікування тривожних розладів використано бензодіазепінові транквілізатори. Висока анксиолітична активність та поліпшення сну зробили їх досить популярними. Однак препарати цього ряду інколи можуть спричинити залежність від них. Це спонукає до пошуку нових препаратів, які б впливали на ГАМК-ергічну систему, але не мали негативних бензодіазепінових виявів. Відомо, що ноотропні препарати також покращують ГАМК-ергічну нейротрансмітерну передачу, а експериментальні дослідження фенібуту підтвердили його помірну седативну дію, зменшення напруженості, тривоги, страху, дратівливості та позитивний вплив на нормалізацію сну [13].

За даними Л.С. Мехилане та співавторів [6], які порівняли вплив фенібуту та діазепаму при психічних розладах у дітей, фенібут впливає як на психічні, емоційні, вегетативні порушення, так і на функціональні гіперкінези та інші невротичні розлади. На відміну від вираженої седативної дії діазепаму в дітей у разі застосування фенібуту цього не виявляли. Ці ж автори [7] встановили, що ефективність фенібуту в дорослих порівнянна з такою діазепаму та пірацетаму. В цьому дослідженні продемонстровано доцільність одночасного використання фенібуту та діазепаму, а також зазначено, що фенібут — це препарат вибору для лікування тривожних розладів у загальній медичній практиці.

У Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України проведено дослідження, метою якого було виявлення вегетативної дисфункції, стану захисно-приспосувальних механізмів та вивчення ефективності застосування фенібуту в жінок з клімактеричним синдромом (КС) [8]. Обстежили 30 жінок з КС віком від 48 до 64 років, у яких виявили ознаки вегетативної дисфункції. Для її оцінки застосували опитувальник Вейна, вегетативний індекс Кердо, записували кардіоінтервалограму, індекс вегетативної рівноваги, індекс напруженості, проводили моніторинг ЕКГ. Стан пам'яті та концентрації уваги оцінювали за шкалою МоСА. Всім пацієнткам призначали фенібут у дозі 250 мг тричі на добу впродовж 2 міс. Результати проведеного дослідження дають підстави стверджувати, що КС характеризується порушенням нейровегетативної адап-

тації організму жінки, що виражається появою вегетативної дисфункції зі зміщенням вегетативного балансу в бік переважання симпатичної активності вегетативної нервової системи. Тяжкість стану жінок зумовлена зниженням ефективності регуляторного впливу нейрогуморальних систем на функцію серця та судин. Застосування у схемі лікування фенібуту сприяє фармакологічній модуляції вегетативної активності й нормалізації впливу на апарат кровообігу, що дало змогу знизити частоту вегетативних порушень та рівень стресу в жінок з КС. Отже, фенібут виявляв вегетостабілізуючу дію, яка сприяла поліпшенню функціонального стану серцево-судинної системи, зокрема зниженню артеріального тиску.

Водночас відомо, що при КС наявні не лише вегетативні порушення. Ослаблення впливу кори щодо контролю підкіркових утворень, активація аферентних вісцеральних та соматичних систем, гормональний і нейромедіаторний дисбаланс спричиняють виникнення різних розладів, найчастіше больових порушень. Біль — це суб'єктивне сприйняття порушень системних процесів в організмі. Жодне інше відчуття не супроводжується такими негативними емоціями, як біль. Емоційне забарвлення болю пов'язане з активацією кори та лімбіко-гіпоталамічних структур мозку. Антиноцицептивні нейрони розташовані переважно у стовбурі мозку. Опіоїдні пептиди, зв'язуючись з опіоїдними рецепторами, спричиняють знеболювальний ефект. Активація ділянок мозку, де локалізуються зазначені рецептори (гіпоталамус, лімбічна система, кора лобової частки мозку), дає знеболювальний ефект. У проведених на мишах дослідженнях встановлено, що ноотропні препарати підвищують поріг больової чутливості [1].

З огляду на провідну роль ЦНС у регуляції адаптивної діяльності та специфічні фармакологічні властивості ноотропних препаратів, можна припустити, що застосування фенібуту в клінічних ситуаціях поєднання больового синдрому та психовегетативних розладів доцільне. В.В. Поворознюк та Т.В. Орлик вивчали вплив фенібуту на вертеброгенний больовий синдром та якість життя жінок у постменопаузальний період [9]. У дослідження було включено 75 жінок віком 45—65 років з клінічними виявами остеохондрозу шийного і грудного відділів хребта на тлі КС. Застосування фенібуту в комплексному лікуванні вертебрального больового синдрому сприяло зменшенню вираженості больового синдрому в шийному та грудному відділах хребта, головного болю, поліпшенню розумової діяльності, працездатності, нормалізації сну та вегетативного тону, підвищенню якості життя, причому більш виражено у разі застосування добової дози 750 мг. Отже, фенібут — ефективний та безпечний препарат у комплексному лікуванні больового синдрому в жінок у постменопаузальний період.

Невротичні розлади — частий супутник закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ). О.С. Глебова та О.В. Ткаченко зазначають, що у 50—70 % хворих, які перенесли легку ЗЧМТ, у віддалений період виникають невротичні та соціально-дезадаптивні розлади, котрі погіршують якість життя пацієнтів і знижують ефективність праці [3]. З метою вивчення та корекції цих порушень проведено клініко-неврологічне дослідження 62 хворих, які перенесли легку ЗЧМТ. Хворих було розподілено на дві групи залежно від способу лікування, яке тривало в умовах стаціонару 10—15 днів та амбулаторно 2 міс. Дослідження виявили, що використання фенібуту у віддалений період ЗЧМТ у комплексному лікуванні пацієнтів, які страждають на невротичні та соціально-дезадаптивні розлади, ефективно. Отримані результати досліджень дають підстави рекомендувати використання фенібуту в комплексному лікуванні у віддалений період ЗЧМТ хворих, які мають невротичні та соціально-дезадаптивні розлади.

О.І. Лукач та В.В. Кузнецов у ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» провели дослідження впливу фенібуту на церебральну гемодинаміку та нейропсихічну діяльність у хворих, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом у каротидному басейні у ранній реабілітаційний період (до 2 років після гострого періоду) [5]. У 26 хворих здійснили: оцінку неврологічного статусу, СКТ чи МРТ головного мозку, дослідження мозкової гемодинаміки за допомогою ультразвукових та електрофізіологічних методів, біохімічні аналізи крові, психологічні та когнітивні дослідження. Результати засвідчили, що під впливом фенібуту у хворих активізуються психоемоційні та мнестичні функції: у 60 % поліпшується загальне самопочуття, у 58 % — підвищується загальне тло настрою, у 83 % — активізується короточасна пам'ять, у 59 % — зменшується вираженість депресії. Зміни церебральної гемодинаміки під впливом фенібуту характеризуються півкульовими особливостями: у хворих з локалізацією ішемічного вогнища в лівій півкулі відзначено статистично достовірне збільшення лінійної систолічної швидкості кровотоку у гетеролатеральних щодо вогнища ураження судинах каротидного басейну (внутрішній сонній і задній

мозковій артерії) та двох хребтових артеріях; у хворих з локалізацією ішемічного вогнища в правому каротидному басейні підвищується лінійна систолічна швидкість кровотоку в іпсилатеральних щодо вогнища ураження судинах каротидного і вертебробазиллярного басейнів.

За даними ВООЗ, упродовж життя до 20 % населення зазнають хоча б один напад паніки. Досить часто вона поєднується з депресією. На останню страждає близько 200 млн осіб. Проблема депресії та психоемоційних розладів значно загострилася останніми роками. Статистичні дані свідчать, що частота цих станів значно перевищує частоту артеріальної гіпертензії. Ці порушення супроводжують багато захворювань, але переважно неврологічних. О.А. Селезньова та співавт. [10] провели обстеження 138 пацієнтів, які перебували на лікуванні у клініці нервових хвороб з приводу неврологічних захворювань. У пацієнтів виявлено астено-депресивний з переважанням явищ астенії нервової системи (41,8 %) і тривожно-депресивний (34,3 %) синдроми. Виявлено, що приєднання до депресії симптомів тривоги значно погіршувало перебіг основного захворювання та знижувало якість життя хворих. Для корекції цих порушень призначали діазепам та пірацетам (1-ша група хворих) або фенібут (2-га група) по 250 мг тричі на добу, курс — 30 днів. Отримані результати засвідчили вищу ефективність фенібуту порівняно з іншими препаратами, які досліджувалися. Позитивну дію препарату пов'язують з підсиленням функції контролю кортикальних структур унаслідок збільшення ГАМК-ергічної передачі та активації метаболічних процесів.

#### Висновки

Аналіз клініко-експериментальних даних виявив, що різні препарати, які діють на обмін і функцію ГАМК-ергічної системи, мають широкий спектр психофармакологічної активності. Серед цих препаратів особливе місце посідає фенібут. Цілеспрямоване його використання для фармако-терапії багатьох нервово-психічних захворювань ефективне та обґрунтоване. Проте потрібно провести додаткові дослідження його ефективності та спектра призначення.

#### Література

1. Ахапкина В.И. Адаптогенное действие ноотропных лекарственных средств при экспериментальном стрессе у животных // Совещание постоянно действующей рабочей группы по космической биологии и медицине. Интеркосмос, Кошице, ЧСФР.— 1990.— С. 50.
2. Бурчинський С.Г. Препарат Ноофен (фенібут): властивості, перспективи застосування та місце серед нейротропних засобів

// Ліки.— 2002.— № 1—2.— С. 3—5.

3. Глебова О.С., Ткаченко О.В. Особливості перебігу невротичних та соціально-дезадаптивних розладів у віддалений період закритої черепно-мозкової травми при застосуванні в комплексному лікуванні ГАМК-ергічних препаратів // Укр. вісн. психоневрол.— 2005.— Т. 13, вип. 4 (45).
4. Громов Л. Фармакологічний профіль дії ГАМК-ергічних препаратів у ряду психотропних засобів // Актуальные вопросы психоневрологии. Вісник фармакології та фармації.— 2001.— № 11.

5. Лукач О.И., Кузнецов В.В. Влияние ноофена на психоэмоциональную деятельность и церебральную гемодинамику у больных, перенесших ишемический инсульт // Укр. вісн. психоневрол.— 2003.— Т. 11, вип. 2 (35).
6. Мехилане Л.С., Ряго Л.Г., Алликметс Л.Х. Изучение эффективности фенибута при лечении психических расстройств у детей.— К.: ООО Олфа, 2002.— Вып. 6.— 11 с.
7. Мехилане Л.С., Ряго Л.Г., Алликметс Л.Х. Эффективность фенибута при лечении больных невротизмом и невротическими состояниями.— К.: ООО Олфа, 2002.— Вып. 5.— 32 с.
8. Несукай Е.Г. Диагностика и лечение дисфункции вегетативной нервной системы у женщин с климактерическим синдромом // Укр. кардіол. журн.— 2012.— № 1.
9. Поворознюк В.В., Орлик Т.В. Сучасні принципи діагностики, профілактика та лікування захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку.— К., 2008.
10. Селезнева Е.А., Омельченко Р.Я., Селезнева С.В. Лечение тревожных расстройств у больных неврологического профиля // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.— 2012.— Т. 8, № 1.
11. Сиропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Яновский С.С. Место Ноофена в лечении тревожных расстройств у пациентов в общей медицинской практике // Укр. вісн. психоневрол.— 2004.— Т. 12, вип. 1 (38).
12. Статинова Е.А., Омельченко Р.Я., Селезнева С.В. Лечение тревожных расстройств у больных неврологического профиля // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.— 2012.— Т. 8, № 1.— С. 24—26.
13. Шульгина Г.И. Участие ГАМК-эргической нейромедиаторной системы в выработке и реализации внутреннего торможения // Материалы 7-й Междисциплинарной конф. по биологической психиатрии «Стресс и поведение» (Москва, 26—28 февраля 2003 г.).— С. 137—138.

М.М. ПРОКОПИВ, Л.И. СОКОЛОВА

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

### ГАМК-эргическая коррекция в психоневрологии: ретроспектива и современность

Освещены современные взгляды на нейротрансмиссию медиаторов в головном мозге, патофизиологические изменения ГАМК-эргической передачи при ряде заболеваний. Проведен анализ научных публикаций относительно использования препаратов, которые имеют корригирующее влияние именно на эти звенья патофизиологических изменений. Доказана целесообразность использования фенибута при некоторых психоневрологических заболеваниях.

**Ключевые слова:** нейротрансмиттерная система, ГАМК-эргическая передача, психоневрологические заболевания, лечение, фенибут.

M.M. PROKOPYV, L.I. SOKOLOVA

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

### Gamma aminobutyric acid correction in psychoneurology: retrospective and modern review

The article deals with modern reviews of neurotransmission of brain mediators, pathological physiological changes of GABA transmission under some diseases. The analysis of scientific literature regarding corrective medications application was performed. The application of phenibut for some psychoneurological diseases is justified.

**Key words:** neuromediator system, GABA transmission, psychoneurological diseases, treatment, phenibut. □