

Действие золпидема при длительном нарушении сознания (клиническое наблюдение)

Е. А. Кондратьева¹, М. В. Синкин², Е. В. Шарова³, С. Лоуренс⁴, А. Н. Кондратьев¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
им. А. Л. Поленова филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова
Россия, 191014, г. С-Петербург, ул. Маяковского, д. 12.

² НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

³ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Россия, 117485, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 5А

⁴ Университетская клиника г. Льеж, группа по исследованию комы и отделение неврологии,
Бельгия, г. Льеж, Университетский район Сарт Тилман, корпус В 35 В-4000

Zolpidem Action During Prolonged Disorders of Consciousness (Case Report)

Ekaterina A. Kondratyeva¹, Mikhail V. Sinkin²,
Elena V. Sharova³, Stiven Laureys⁴, Anatoly N. Kondratyev¹

¹ Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of the Almazov National Medical Research Centre,
12 Mayakovsky Str., 191014 St. Petersburg, Russia

² N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine,

³ Bolshaya Sukharevskaya Square, 129090 Moscow, Russia

⁴ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS,
5A Butlerova Str., 117485 Moscow, Russia

⁴ Coma Science Group, GIGA-Consciousness, University and University Hospital of Liège, Domaine Universitaire du Sart Tilman
Bâtiment B 35 B-4000 Liège, Belgium

В статье описали 2 пациентов с длительным нарушением сознания (ДНС) при нетравматическом повреждении мозга, у которых отметили отчетливую нейродинамическую реакцию на применение золпидема.

С целью иллюстрации системных церебральных реакций на введение этого препарата у пациентов с DNS провели анализ клинических и электрофизиологических изменений.

Показали, что результат применения золпидема у пациентов с длительным нарушением сознания (ДНС) следует оценивать не только по динамике сознания, но и с помощью мониторинга ЭЭГ. Выявили различную реакцию на применение золпидема в разные периоды восстановления у одного и того же пациента.

Золпидем может оказывать разнообразный эффект у пациентов в вегетативном состоянии/синдроме ареактивного бодрствования (ВС/САБ) и в состоянии минимального сознания (СМС). У одного пациента наблюдали седацию с активацией ЭЭГ, что явилось прогностически хорошим признаком. У другой пациентки после применения золпидема неоднократно развивались парциальные судорожные припадки с расширением контакта на следующий день.

Механизм действия, необходимые дозы препаратов и маркеры прогнозирования благоприятного эффекта данного препарата требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: длительное нарушение сознания; состояние минимального сознания; синдром ареактивного бодрствования; золпидем; прогнозирование восстановления сознания

The paper describes two patients with prolonged disorders of consciousness (PDC) because of non-traumatic brain injury, in whom a clear neurodynamic response to Zolpidem was observed.

In order to illustrate systemic cerebral responses to administration of this drug in LIC patients, an analysis of clinical and electrophysiological changes has been undertaken.

It has been shown that the result of Zolpidem applications in patients with prolonged disorders of consciousness (PDC) should be assessed not only by consciousness dynamics, but with the help of electroencephalogram (EEG) monitoring, too. Distinct response to Zolpidem during different periods of recovery in one patients was found.

Zolpidem can render various effects in patients in vegetative state/with unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS) and in minimally conscious state (MCS). In one patient, sedation with EEG activation was

Адресс для корреспонденции:

Екатерина Анатольевна Кондратьева
E-mail: eak2003@mail.ru

Correspondence to:

Ekaterina A. Kondratyeva
E-mail: eak2003@mail.ru

observed, which was a sign of favorable prognosis. The other patient developed more than once local convulsions after Zolpidem administration followed by contact augmentation on the next day.

The mechanism of action, necessary doses of drugs, and markers of forecasting the successful effect of that drug are yet to be further studied.

Keywords: *prolonged disorders of consciousness; minimally conscious state; unresponsive wakefulness syndrome; Zolpidem; consciousness recovery prognosis; vegetative state*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-44-60

Введение

В настоящее время остается актуальной разработка методов прогнозирования восстановления сознания у пациентов с постгипоксической энцефалопатией [1]. Золпидем — препарат из группы имидазопиридинов, селективный агонист омега подтипа бензодиазепиновых рецепторов макромолекулярного ГАМКА-рецепторного комплекса [2]. По данным литературы известно, что золпидем может вызывать «пробуждающий» эффект у некоторых пациентов в вегетативном состоянии/синдроме арективного бодрствования (ВС/САБ) и в состоянии минимального сознания (СМС) [2–5]. Впервые парадоксальный эффект золпидема описан в 2000 г у больного, который 3 года находился в ВС, а через 20 мин после применения 10 мг золпидема стал общаться с окружающими [3]. Дальнейшие исследования показали, что золпидем способствует повышению уровня сознания у небольшого числа пациентов с ДНС — около 5%, преимущественно нетравматической этиологии и отсутствием признаков повреждения стволовых структур мозга [6, 7]. Факторы, которые были бы надежными предикторами того, что золпидем окажет «пробуждающий» эффект, остаются пока не изученными [8, 9]. С целью иллюстрации системных церебральных реакций на введение этого препарата у пациентов с ДНС, привели описание двух пациентов с нетравматическим повреждением мозга, у которых прием золпидема сопровождался отчетливой нейродинамической реакцией.

Результаты и обсуждение

Пациент К. 18 лет, перенес остановку сердечной деятельности во время спортивной тренировки. После периода комы (10 суток) — выход в ВС/САБ. Поступил в отделение анестезиологии-реанимации РНХИ им. А. Л. Поленова через 3 месяца после остановки кровообращения. Неврологический осмотр пациента провели с применением шкалы восстановления после комы (CRS-R) [10], суммарно получено 4 балла, что соответствует диагнозу ВС/САБ: слуховая функция — 1 балл, зрительная функция — 0 баллов, моторная функция — 1 балл, оромоторная/вербальная функция — 1 балл,

Introduction

Currently, development of methods for forecasting consciousness recovery in post-hypoxia encephalopathy patients is still relevant [1]. Zolpidem is a drug of the group of imidazopyridines, a selective omega-subtype agonist of benzodiazepine receptors of macromolecular GABAA-receptor complex [2]. It is known that Zolpidem might cause a 'waking' effect in some patients in vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS) and in minimally conscious state (MCS) [2–5]. The paradoxical effect of Zolpidem was first described in a patient who had been in vegetative state for 3 years, and who in 20 minutes after administration of 10 mg of Zolpidem began communicating with people around [3]. Further investigations have shown that Zolpidem promotes increased consciousness in a small number of PDC patients — about 5 %, mostly of non-traumatic etiology and in the absence of signs of brain stem structural damage [6, 7]. Factors that could be reliable predictors that Zolpidem will render a 'waking' effect are yet unknown [8, 9]. In order to illustrate systemic cerebral response to administration of this drug in PDC patients, two patients with a non-traumatic brain injury are described, in whom administration of Zolpidem was accompanied with a clear neurodynamic response.

Results and Discussion

Patient K., 18 years of age, experienced cardiac arrest during athletic training. After a period of coma (10 days), the patient was in VS/UWS. The patient was admitted to the ICU of A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute 3 months after blood circulation arrest. Neurological examination of the patient was carried out using the revised coma recovery scale (CRS-R) [10], the cumulative score was equal to 4, which corresponds to the VS/UWS diagnosis: hearing function — 1, visual function — 0, motor function — 1, oromotor/verbal function — 1, communication — 0, awakening reaction — 1. Breathing was spontaneous via a tracheostomy tube, feeding — via nasogastral tube. The patient's pathological posture drew attention: the arms were raised, bent in elbow joints, the left leg was constantly extended, and the right leg continued spontaneous chaotic motions. From time to time, a generalized increase of muscle tone with body rotation and squeezing of eyelids was ob-

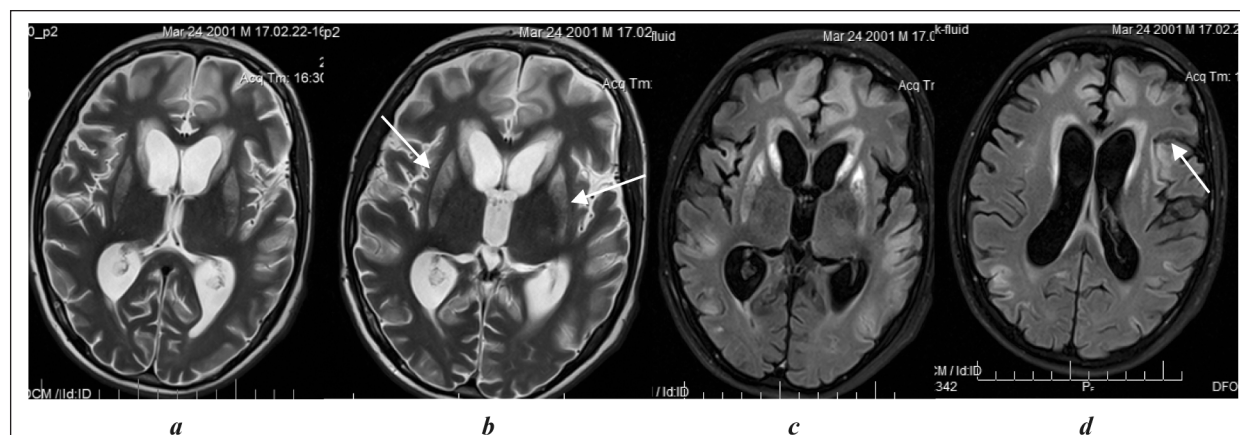


Рис. 1. МРТ головного мозга (аксиальная плоскость) пациента К. 18 лет.

Fig. 1. Brain MRT (axial plane) of patient K., 18 years of age.

Note. T2-VI (a, b), FLAIR IP (c, d). Arrows point to symmetrical pathological increase of the intensity of signal from caudate nucleus, putamen, globus pallidus (a, b), and brain cortex (c, d) with predominant lesion of frontal lobes.

Примечание. T2-ВИ (a, b), FLAIR ИП (c, d). Стрелки указывают на симметричное патологическое повышение интенсивности сигнала от хвостатого ядра, скорлупы, бледного шара (a, b) и коры головного мозга (c, d) с преимущественным поражением лобных долей.

коммуникация — 0 баллов, реакция пробуждения — 1 балл. Дыхание через трахеостомическую канюлю, спонтанное, питание через назогастральный зонд. Обращала на себя внимание патологическая поза: руки подняты, согнуты в локтевых суставах, левая нога в постоянном разогнутом положении, правой — совершал спонтанные нецеленаправленные движения. Периодически наблюдали генерализованное повышение мышечного тонуса с поворотом туловища и зажмуриванием век. Отмечали признаки вегетативной нестабильности с преобладанием тонуса симпатической нервной системы (тахикардия, гиперемия кожных покровов, повышение мышечного тонуса). Для коррекции проявлений симпатикотонии был назначен клофелин, микроструйно медленно (0,3–1 мкг/кг/час). На МРТ головного мозга были обнаружены характерные для последствий гипоксии изменения коры головного мозга и подкорковых структур в виде диффузной атрофии и симметричным повышением интенсивности сигнала от хвостатого ядра, скорлупы, бледного шара и коры головного мозга (рис. 1). По данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, этим изменениям МР-сигнала сопутствовало снижение метаболизма глюкозы в коре головного мозга (рис. 2).

Провели регистрацию ЭЭГ во время выполнения пробы с введением диазепама. Получили отчетливую перестройку паттерна ЭЭГ на введение 5 мг диазепама с появлением частой активности бета-диапазона, что, по нашим данным [4], является прогностически благоприятным признаком. Было принято решение о проведении пробы с золпидомом. ЭЭГ регистрировали на цифровом электро-

served. Signs of vegetative instability wherein sympathetic nervous system tone was predominant (tachycardia, skin hyperemia, muscle tone rise) were noted. For correction of sympathicotonia manifestations, Clophelin by microstream infusion, slowly (0.3–1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr.}$) was prescribed. Brain MRT detected typical for hypoxia changes in the brain cortex and subcortical structures in the form of diffuse atrophy and symmetrical increase of the intensity of signal from caudate nucleus, putamen, globus pallidus, and brain cortex (fig. 1). According to ^{18}F -FDG PET, those changes of MR signal were accompanied with decreased glucose metabolism in the brain cortex (fig. 2).

EEG recording during a diazepam test was performed. A clear restructuring of EEG pattern in response to administration of 5 mg of diazepam with appearance of frequent beta-range activity was received, which, according to our data [4], is a favorable prognostic sign. It was decided to do a test with Zolpidem. EEG was recorded with the help of digital electroencephalograph (Mitsar LLC) from 19 electrodes according to 10–20% regimen, using an assembly with average potential reference, also a longitudinal bipolar electrode. The pass-band range was 0.5–70 Hz, amplification — 30–50–70 μV , the scan velocity — 30 mm/sec. Visual assessment of the structure and dynamics of changes of the brain bioelectrical activity was carried out pursuant to the guidelines of the Clinical Neurophysiology Expert Council of the Russian Antiepileptic League.

The initial recording of EEG was carried out for 20 minutes to assess the baseline EEG pattern of the background bioelectrical activity and detection of spontaneous reconstructions. Photo stimulation (PS) was used according to the established procedure (solitary flashes of light of 1 to 18 Hz fre-

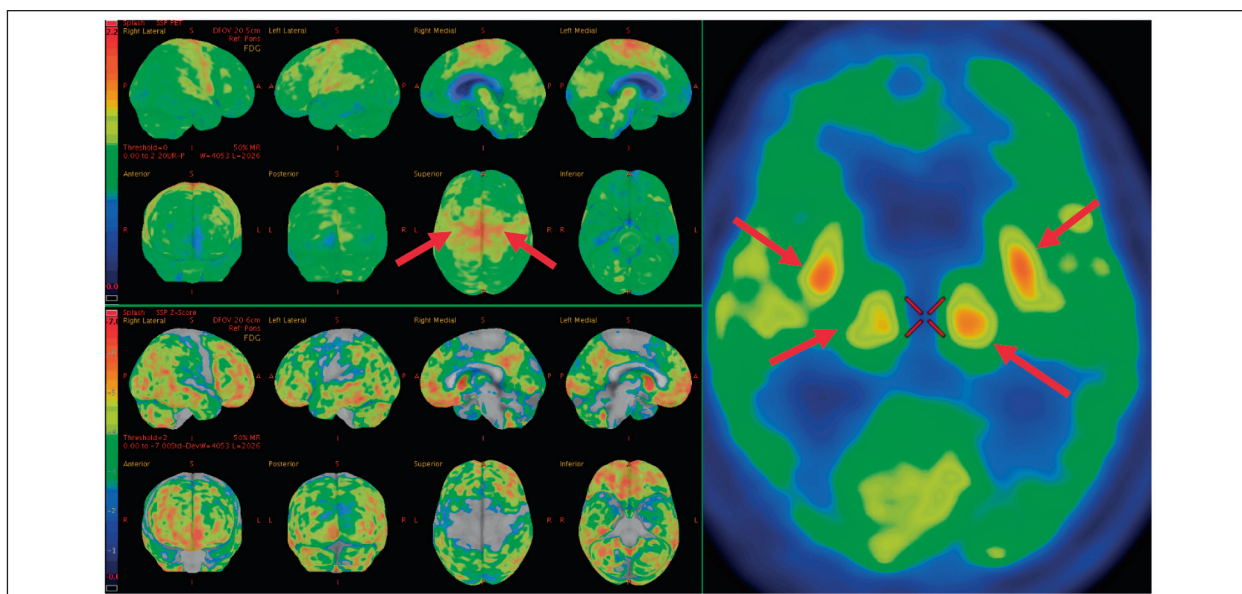


Рис. 2. ПЭТ с 18F-ФДГ пациент К. 18 лет (февраль 2017 г).
Fig. 2. 18F-FDG PET, patient K., 18 years of age (February 2017).

Note. Analysis of PET images by 3D-SSP technique (*the left figure*) revealed the total hypometabolism of glucose in the cortex of cerebral hemi-spheres and tentorium. Within the sensorimotor cortex of both hemi-spheres (*the arrow*) the glucose metabolism was reduced to a lesser degree. Metabolism of glucose in basal nuclei and optic thalami (*the right figure*) was not altered (*the arrow*).
Примечание. При анализе ПЭТ изображений с помощью метода 3D-SSP (*рисунок слева*) отмечен тотальный гипометаболизм глюкозы в коре больших полушарий головного мозга и мозжечка. Метаболизм глюкозы в меньшей степени снижен в сенсомоторной коре обоих полушарий головного мозга (*стрелка*). Метаболизм глюкозы в базальных ядрах и зрительных буграх (*рисунок справа*) сохранен (*стрелка*).

энцефалографе (ООО «Мицар») от 19 электродов по схеме 10–20%, используя монтаж с усредненным электродом, а также — продольный биполярный. Полоса пропускания составляла 0,5–70 Гц, усиление 30–50–70 мкВ, скорость развертки 30 мм/с. Визуальную оценку структуры и динамики изменений биоэлектрической активности головного мозга проводили в соответствии с рекомендациями экспертного совета по клинической нейрофизиологии Российской противоэpileптической лиги.

Первоначальную регистрацию ЭЭГ проводили в течение 20 минут для оценки базового ЭЭГ паттерна фоновой биоэлектрической активности и выявления спонтанных перестроек. В качестве проб использовали фотостимуляцию (ФС) по общепринятой методике (одиночные вспышки света частотой от 1 до 18 Гц). Затем в зонд пациенту ввели растолченную таблетку золпидема 10 мг с небольшим объемом жидкости. Через 60 мин вновь регистрировали ЭЭГ, также в течение 20 минут для оценки изменений, вызванных препаратом золпидем.

Фоновая ЭЭГ (рис. 3) пациента К. характеризовалась снижением уровня биопотенциалов и десинхронизацией с усилением диффузных частых составляющих (порядка 20/сек) — как асинхронных, так и временами синхронизированных, преобладающих в отведениях

quency). Thereafter, a crushed tablet of Zolpidem 10 mg was injected into the patient's tube together with a small amount of liquid. 60 min. Later, EEG was recorded again, also for 20 minutes, to evaluate changes caused by Zolpidem.

The background EEG (fig. 3) of patient K. was characterized by decreased level of biopotentials and desynchronization with amplification of diffuse frequent components (of the order of 20/sec.) — both asynchronous and from time to time — synchronized, mostly, in right hemisphere leads, zonal differences being smoothen. The tendency towards pattern flattening along with high-frequency irritant signs manifested more clearly on the left. In parieto-occipital cortical regions, groups of alpha-like activity (7–8/sec.) were detected, which had a greater stability and amplitude on the left. So, at the background of a clear general tendency towards suppression of cortex's functional activity, unstable inter-hemisphere asymmetry of EEG was noted, which presented as unclear predominance of those changes in the right hemisphere, there being fragmental alpha-activity on the left.

During EEG recording 60 min. after Zolpidem intake (fig. 4), the patient's eyes remained closed during the whole period of recording; according to the modified Ramsay scale, sedation corresponded to level 3 (the patient opened eyes only in response to a voice). According to CRS-R scale, the cumula-

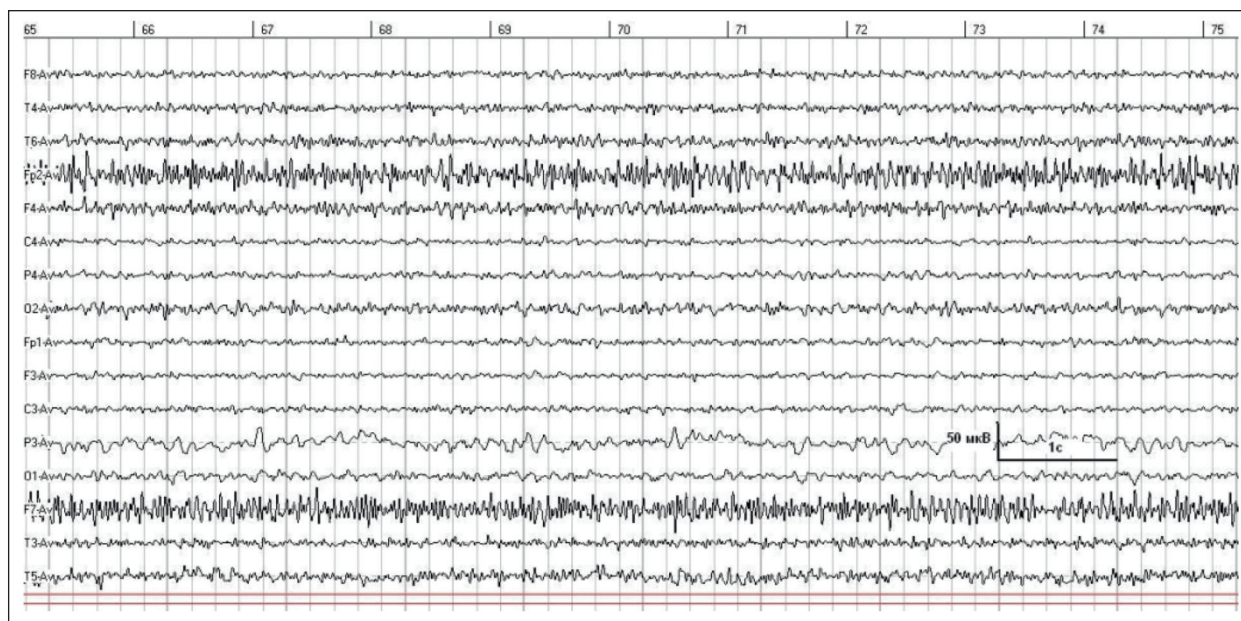


Рис. 3. Фоновая ЭЭГ пациента К. 18 лет, пребывающего в состоянии ВС/СББ длительностью 3 мес. после перенесенной гипоксии, до приема золпидема.

Fig. 3. Background EEG of patient K., 18 years of age, staying in VS/UWS condition for 3 months after hypoxia, before intake of Zolpidem.

Note. The patient squeezes his eyes during recording.

Примечание. Во время записи пациент зажмуривает глаза.

правого полушария, зональные различия были сглажены. Тенденция к уплощению рисунка наряду с высокочастотными ирритативными знаками были более отчетливо выражены слева. В затылочно-теменных корковых областях выявили группы альфа-подобной активности (7–8/сек) — с большей устойчивостью и амплитудой слева. Таким образом, на фоне отчетливой общей тенденции к угнетению функциональной активности коры, отмечали неустойчивую межполушарную асимметрию ЭЭГ в виде нерезкого преобладания этих изменений в правом полушарии головного мозга при наличии фрагментарной альфа-активности слева.

При регистрации ЭЭГ через 60 мин после приема золпидема (рис. 4) глаза пациента весь период записи оставались закрытыми, по модифицированной шкале Рамсей уровень седации соответствовал 3-му уровню (пациент открывал глаза только на голос). По шкале CRS-R суммарный балл снизился до 3-х. Наблюдали существенные изменения паттерна ЭЭГ. С одной стороны, появление ритмических групп 14–16/сек (с большей амплитудой в левой теменной области), а также усиление диффузной медленной тета- и дельта2-активности (акцентированной в теменно-центрально-височных регионах справа) характерны для дремотного состояния человека в норме, что соответствовало клинической оценке состояния пациента. Наряду с этим в ЭЭГ была выражена ритмическая активность альфа-

tive score fell down to 3. Substantial changes of EEG pattern were observed. On the one hand, an appearance of rhythmic groups 14–16/sec (with a larger amplitude in the left occipital region), and intensification of diffuse slow theta- and delta2-activity (accentuated in occipital-central-temporal regions on the right) are typical for the hypnoidal state of a human in the normal condition, which corresponded to the clinical assessment of patient's condition. Along with that, rhythmic activity of alpha-range 10–11/sec. was present in EEG, which was predominant in occipital-central-temporal cortical regions of the left hemisphere and in frontal and anterior-temporal regions of the right hemisphere. So, in spite of the fact that after Zolpidem application, the level of wakefulness and consciousness decreased, substantial positive changes vs. background were noted on EEG such as growing stability, increasing frequency and amplitude of alpha-activity, which indicated 'functional engagement' of cortex and its certain compensatory capabilities. The inter-hemisphere asymmetry and local disturbances presented in this instance more clearly had not only diagnostic significance, but reflected specificity of regional responses to pathological and pharmacological effects, too. In case of a severe cerebral pathology, this can be regarded as a positive, prognostically meaningful factor. Zolpidem was prescribed in a dose of 10 mg 2 times a week in the evening for one month. In one month, the patient was transferred to a rehabilitation hospital for further rehabilitation treatment, where

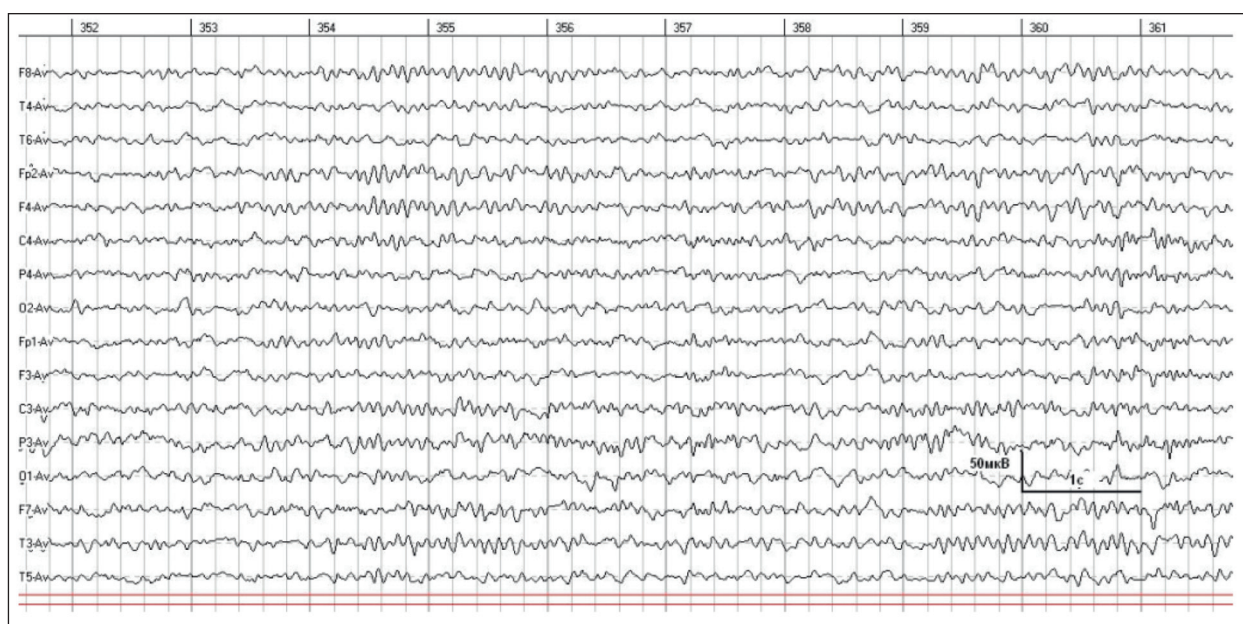


Рис. 4. Изменения паттерна ЭЭГ пациента К. через 60 мин после введения 10 мг золпидема через зонд.

Fig 4. Changes of EEG pattern of patient K. 60 min. after administration of 10 mg of Zolpidem via a tube.

Note. The patient lies with closed eyes during recording.

Примечание. Во время записи пациент лежит с закрытыми глазами.

диапазона 10–11/сек, преобладающая в теменно-центрально-височных корковых областях левого полушария, а также в лобных и передне-височных правого. Таким образом, несмотря на то, что после применения золпидема уровень бодрствования и сознания понизились, на ЭЭГ по сравнению с фоном отметили существенные позитивные изменения в виде нарастания устойчивости, повышения частоты и амплитуды альфа-активности, что указывало на «функциональное включение» коры и ее определенные компенсаторные возможности. Более отчетливо проявившиеся при этом межполушарная асимметрия и локальные нарушения имели не только диагностическое значение, но и отражали специфичность региональных реакций на патологическое и лекарственное воздействие. При тяжелой церебральной патологии это может быть расценено в качестве позитивного, прогностически значимого фактора. Золпидем назначили в дозе 10 мг 2 раза в неделю в вечерние часы в течение месяца. Через месяц для дальнейшего восстановительного лечения пациента перевели в реабилитационный стационар, где терапию золпидемом прервали. Уровень сознания на момент перевода пациента из РНХИ им. А. Л. Поленова соответствовал СМС. Оценка по шкале восстановления после комы 10 баллов: слуховая функция — 2, зрительная функция — 3, моторная функция — 2, оромоторная/вербальная функция — 1, коммуникация — 0, реакция пробуждения — 2. По данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ также наблюдали положительную динамику в виде нормализации метабо-

Zolpidem therapy was interrupted. The level of consciousness at the time of patient's transfer from A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute corresponded to MCS. The score according to the coma recovery scale was equal to 10: hearing function — 2, visual function — 3, motor function — 2, oromotor-verbal function — 1, communication — 0, waking response — 2. According to ^{18}F -FDG PET, positive dynamics was also observed such as glucose metabolism recovery in the sensorimotor cortex, peristriate cortex, association cortex of occipital, parietal and medial cortex of temporal lobes of both hemispheres of the brain (fig. 5).

One of the subsequent stages of patient's rehabilitation took place in Guttman Institute (Spain). In that hospital, the Zolpidem test was repeated (6 months after blood circulation arrest). Increase of activity and improvement of mental alertness after the drug was noted, so, Zolpidem was prescribed at a dose of 10 mg every day during the day time. Amantadine therapy was also carried out starting from 100 mg once a day per day to 200 mg per day. In the process of rehabilitation treatment, significant dynamics such as augmented consciousness was achieved. 9 months after blood circulation arrest, the patient walked and ran without assistance, played with a ball, repeated simple poems.

Patient K., 26 years, has been taken care of by physicians of A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute for 11 years (since 2008). At the age of 15 years, she experienced cerebral vasculitis of unclear etiology accompanied with development of diffuse ischemic stroke in the middle cerebral artery territory. Symptoms developed acutely with dis-

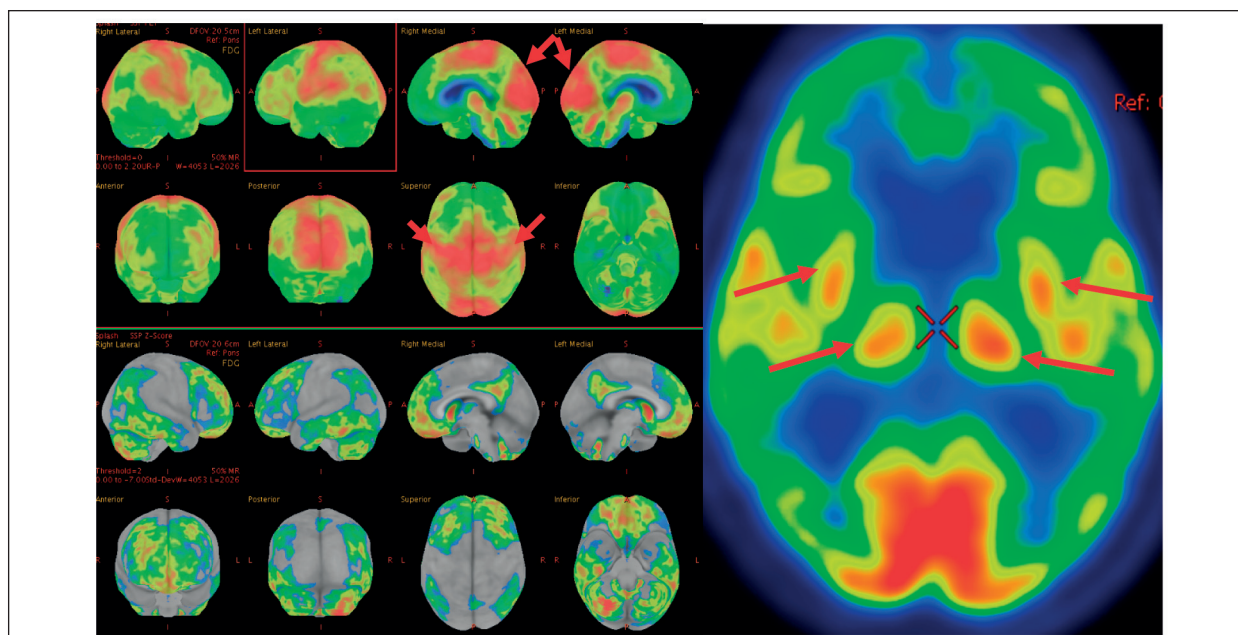


Рис. 5. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ того же пациента через месяц от предыдущего исследования (март 2017 года).

Fig. 5. ^{18}F -FDG of the same patient one month after the previous examination (March 2017).

Note. Significant positive dynamics was presented during recovery of glucose metabolism in the sensorimotor cortex, peristriate cortex, association cortex of occipital and parietal lobes of both hemispheres of the brain (*the arrow*). Glucose metabolism in basal nuclei and thalami (*the right figure*) was intact (*the arrow*).

Примечание. Отмечается существенная положительная динамика в виде нормализации метаболизма глюкозы в сенсомоторной коре, первичной зрительной коре, ассоциативной коре теменных и затылочных долей обоих полушарий головного мозга (*стрелка*). Метаболизм глюкозы в базальных ядрах и зрительных буграх (*рисунк справа*) сохранен (*стрелка*).

лизма глюкозы в сенсомоторной коре, первичной зрительной коре, ассоциативной коре теменных, затылочных и медиальной коре височных долей обоих полушарий головного мозга (рис. 5).

Один из последующих этапов реабилитации пациента проходил в институте Гуттманн (Испания). В данной клинике вновь была выполнена проба с золпидомом (через 6 мес. после остановки кровообращения). Отметим увеличение активности и улучшение концентрации внимания после применения препарата, в связи с чем золпидом был назначен ежедневно в дозе 10 мг в дневные часы. Была проведена также терапия амантадином, начиная с дозы 100 мг 1 раз в сутки до 200 мг в сутки. В процессе восстановительного лечения достигнута значительная динамика в виде расширения сознания. Через 9 мес после остановки кровообращения пациент самостоятельно ходил и бегал, играл с мечом, повторял простые стихи.

Пациентка К. 26 лет, наблюдается врачами РНХИ им. А. Л. Поленова в течение 11 лет (с 2008 г). В возрасте 15 лет перенесла церебральный васкулит неясной этиологии с развитием обширного ишемического инсульта в бассейне левой СМА. Симптоматика развилась остро с нарушением сознания до сопора, появлением

order of consciousness to the level of sopor, appearance of right-side hemiplegia. After stabilization of her condition, sensorimotor aphasia and right-side hemiparesis up to score 3 were observed. On day 10, the patient's condition aggravated and included disorder of consciousness to the level of coma due to formation of a hematoma in the right frontal-temporal region. Osteoplastic craniotomy, excision of hematoma in the right hemisphere were done. The cause of hemorrhage was arteriovenous malformation of the right hemisphere of the brain. The patient emerged from coma into VS/UWS. One month later, skull defect plasty, VP shunting were done. The patient was thoroughly examined — no generic or autoimmune causes of early development of stroke were found. Dyslipidemia of type 2 was diagnosed. The patient was transferred to A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute 2 months after onset of the disease, in VS/UWS. The score of consciousness according to CRS-R was equal 3. Brain MRT found diffuse gliotic and post-ischemic changes in the left hemisphere of the brain, also consequences of hemorrhage to the right hemisphere of the brain (fig. 6), with diffuse lesion of the tracts of hemispheres and corpus callosum (fig. 7). ^{18}F -FDG PET showed diffuse decrease of glucose metabolism in cerebrum cortex and subcortical regions (fig. 8). Focal neurological symptoms presented as bulbar disorders, tetraparesis with formation of a pathologic

правосторонней гемиплегии. После стабилизации состояния наблюдалась сенсомоторная афазия и правосторонний гемипарез до 3 баллов. На 10 сутки — ухудшение состояния с нарушением сознания до уровня комы, обусловленное формированием гематомы в правой лобной-височной области. Выполнена костно-пластическая трепанация черепа, удаление гематомы правого полушария. Причиной кровоизлияния явилась артерио-венозная мальформация правого полушария головного мозга. Выход из комы в ВС/САБ. Через месяц была выполнена пластика дефекта черепа, вентрикулоперитонеальное шунтирование. Пациентка подробно обследована — генетических и аутоиммунных причин раннего развития инсульта не выявлено. Обнаружена дислипидемия 2 типа. Переведена в РНХИ им. А. Л. Поленова через 2 месяца после начала заболевания в ВС/САБ. Оценка сознания по шкале CRS-R — 3 балла. На МРТ головного мозга были выявлены обширные глиозные и постишемические изменения в левом полушарии головного мозга, а также последствия кровоизлияния в правое полушарие головного мозга (рис. 6), с диффузным поражением трактов полушарий и мозолистого тела (рис. 7). На ПЭТ с ^{18}F -ФДГ диффузное снижение метаболизма глюкозы в коре больших и подкорковых отделах (рис. 8). Очаговая неврологическая симптоматика была представлена бульбарными нарушениями, тетрапарезов с формированием патологической позы — децеребрационной ригидности, мышечный тонус составил 3 балла по шкале Ашворда. В течение последующих 11 лет пациентка госпитализировалась в РНХИ им. А. Л. Поленова для дальнейшего наблюдения и

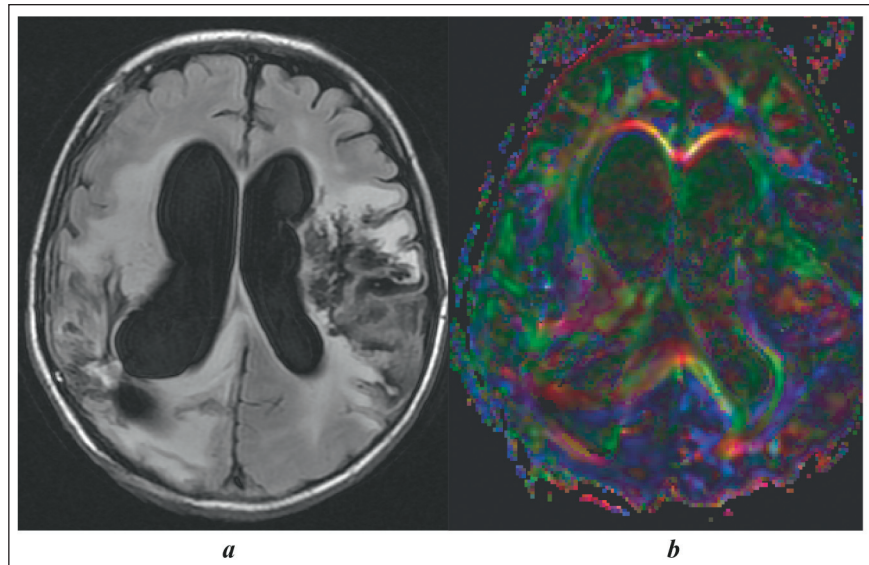


Рис. 6. МРТ головного мозга в аксиальной плоскости (2010 г.), на момент исследования пациентке К. 13 лет, 3 месяца в ВС.

Fig. 6. Brain MRT in the axial plane (2010), at the time of examination patient K. was 13 years of age, she had been in VS for 3 months.

Note. MRT (FLAIR-IP) shows post-ischemic and post-hemorrhagic changes in both cerebral hemispheres, vicarious internal hydrocephalus (a). On the color map of diffusion tensors (b), frontally located axons remained intact only in genu of corpus callosum.

Примечание. На МРТ (FLAIR-ИП) — постишемические и постгеморрагические изменения в обоих больших полушариях, заместительная внутренняя гидроцефалия (a). На цветовой карте тензоров диффузии (b) только в колоне мозолистого тела сохранились фронтально расположенные аксоны.

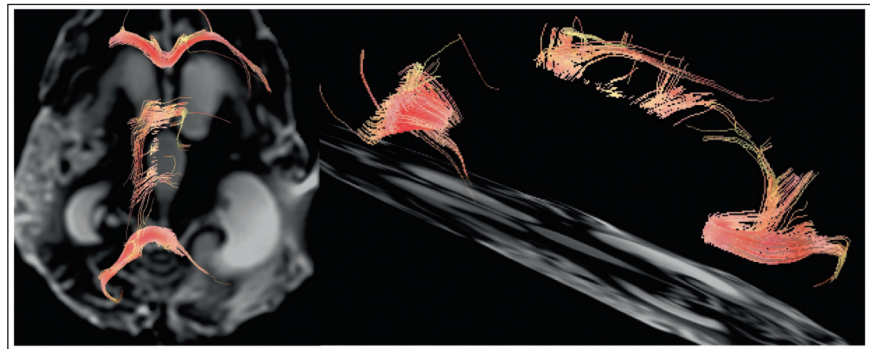


Рис. 7. МРТ в диффузно тензорном режиме той же пациентки 2010 г.

Fig. 7. MRT in the diffuse-tensor mode of the same patient, 2010.

Note. Tracts are relatively intact only in the genu and splenium of corpus callosum. In the body of corpus callosum, axons of nerve cells are grossly damaged, their number is drastically reduced, and in some areas there are no conductors at all.

Примечание. Тракты относительно сохранены только в колоне и валике мозолистого тела. В стволе мозолистого тела аксоны нервных клеток грубо повреждены, число их резко уменьшено, а на некоторых участках проводники полностью отсутствуют.

ical posture: decerebrate rigidity; the muscle tone scored 3 according to Ashworth scale. During the subsequent 11 years, the patient was hospitalized to A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute for follow-up and examination. During all periods of hospitalization till year 2015, the patient met the criteria of VS/UWS diagnosis, her consciousness according to CRS-R scored 3.

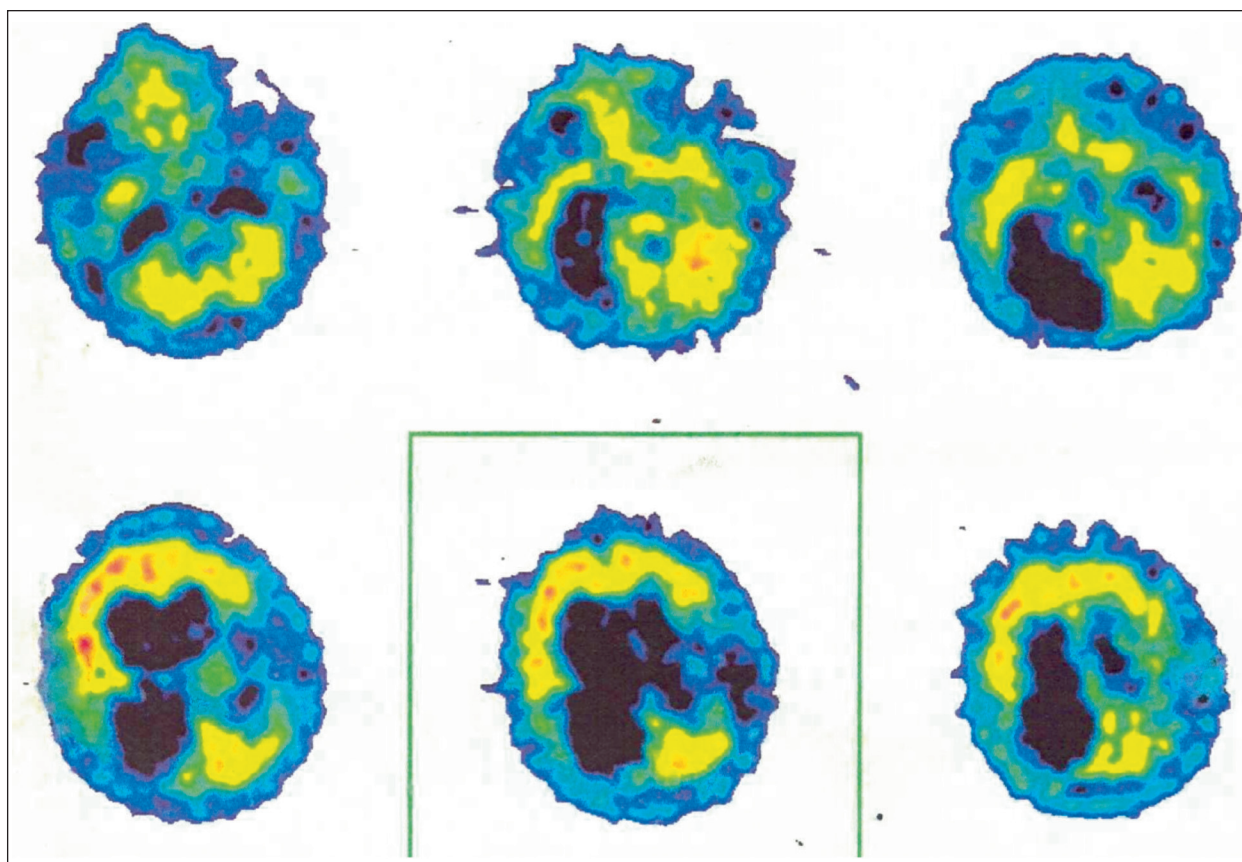


Рис. 8. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ пациентки К. (2010 г).

Fig. 8. ^{18}F -FDG PET of patient K. (2010).

Note. Prominent glucose hypometabolism in the right hemisphere of cerebellum, occipital and parietal, and basal nuclei of both hemispheres of the brain. Ventricular system dilation is noted.

Примечание. Выраженный гипометаболизм глюкозы в правом полушарии мозжечка, в теменных и затылочных до и в базальных ядрах обоих полушарий головного мозга. Отмечается расширение желудочковой системы.

обследования. Во все периоды госпитализации до 2015 г. больная соответствовала критериям диагноза ВС/САБ, уровень сознания по CRS-R — 3 балла.

Во время последнего осмотра в 2019 г. у пациентки выявили признаки СМС минус-пациентка фиксировала взор на своем отражении в зеркале, ярком мяче, задания не выполняла. Суммарная оценка по шкале CRS-R составила 9 баллов слуховая функция — 2, зрительная — 3, двигательная — 1, оромоторная/вербальная — 1, коммуникация — 0, бодрствование — 2. На МРТ головного мозга в динамике (рис. 9) выявили обширные зоны кистозно-глиозных изменений в обоих полушариях большого мозга, заместительную внутреннюю гидроцефалию, истончение мозолистого тела и ствола головного мозга.

На исходной ЭЭГ (рис. 10) — фоновый ритм замедлен до альфа-тета диапазона и дезорганизован, затылочный альфа ритм не регистрировали, лобно-затылочный градиент отсутствовал. На фоне умеренно выраженного регионального замедления в левых

Tracts are relatively intact only in the genu and splenium of corpus callosum.

In the body of corpus callosum, axons of nerve cells are grossly damaged, their number is drastically reduced, and in some areas there are no conductors at all.

During the latest examination in 2019, MCS minus signs were identified in the patient: the gaze was fixed on her reflection in a mirror, on a bright ball, she did not fulfill tasks. The cumulative score according to CRS-R was 9: hearing function — 2, visual — 3, motor — 1, oromotor/verbal — 1, communication — 0, wakefulness — 2. Dynamic brain MRT (fig. 9) detected vast zones of cystic-gliotic changes in both hemispheres of the brain, vicarious internal hydrocephalus, thinning of corpus callosum and brain stem.

On the baseline EEG (fig. 10), the background rhythm is slowed down to the alpha-theta range and de-organized; parietal alpha-rhythm was not recorded, frontal-parietal gradient was absent. At the background of moderate regional slowing down in left frontal-temporal regions, reduced sharp waves with a frequency of 1–2 per 20 seconds were recorded.

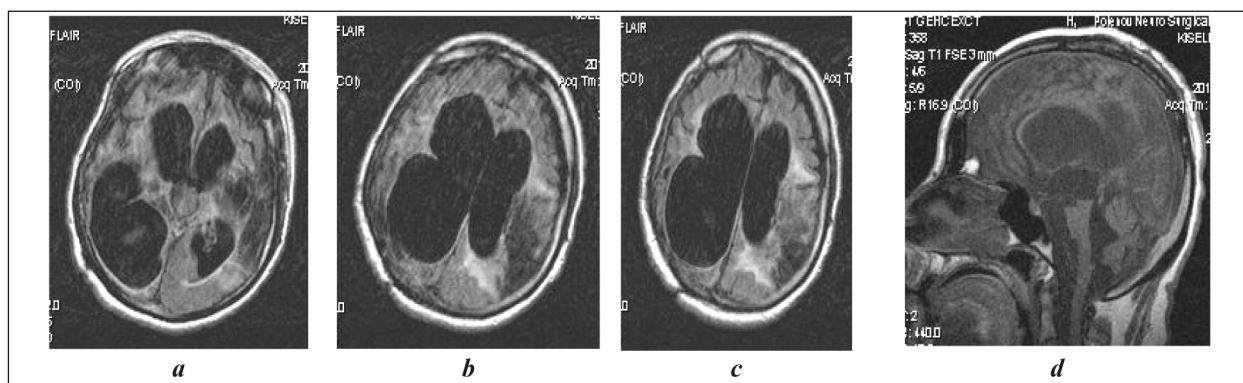


Рис. 9. МРТ головного мозга пациентки К. в динамике, 2019 г.

Fig. 9. Dynamic brain MRT of patient K., 2019.

Note. Axial plane, FLAIR IP (a, b); sagittal plane, T1-VI (c, d). Cystic-gliotic changes in both hemispheres of cerebrum.

Примечание. Аксиальная плоскость, FLAIR ИП (a, b), сагиттальная плоскость, T1-ВИ (c, d). Кистозно-глиозные изменения в обоих полушариях большого мозга.



Рис. 10. Фоновая ЭЭГ пациентки К. 26 лет. Исходная ЭЭГ до приступа.

Fig. 10. Background EEG of patient K., 26 years of age. Baseline EEG before seizure.

Note. Reference layout with average potential reference. The description is in the text.

Примечание. Референтный монтаж с усредненным электродом. Описание в тексте.

лобно-височных отделах регистрировали редуцированные острые волны с частотой 1–2 в 20 секунд.

Провели пробу с золпидемом — после того как в гастростому ввели 10 мг золпидема, у пациентки через 20 мин возникла ажитация, беспорядочные движения, дрожь, нарастание мышечного тонуса, а затем возник парциальный эпилептический приступ с поворотом взгляда влево, ритмичным сокращением мимической мускулатуры правой половины лица. Длительность приступа составила около 5 секунд. Генерализованное повышение мышечного тонуса сохранялось в течение 10 минут после приступа. Качественную запись ЭЭГ во время эпилептического приступа выполнить не удалось, ввиду большого количества мышеч-

Zolpidem test was performed: after 10 mg of Zolpidem were injected into gastrostome, 20 min. later the patient developed agitation, chaotic motions, shivering, muscle tone growth, thereafter, a partial epileptic seizure including gaze turn to the left, hemifacial rhythmic contraction of mimic muscles on the right. The seizure lasted approximately for 5 seconds. The generalized increase of muscle tone persisted during 10 minutes after the seizure. It was impossible to obtain a good-quality record of EEG during the epileptic seizure due to multiple muscular interference (fig. 11). On the next day, examination using the CRS-R scale was performed again (the score was equal to 10: hearing function — 3, visual function — 3, motor function assessment — 1, oromotor/verbal function — 1, communication — 0, wakefulness — 2). The pa-



Рис. 11. Изменения ЭЭГ пациентки К. через 30 мин после введения в гстростому 10 мг золпидема.

Fig. 11. Changes of EEG of patient K. 30 min. after injection of 10 mg of Zolpidem into gastrostoma.

Note. Increased presentation of myographic artifact evidencing motor excitation and increased index of epileptiform activity in the projection of frontal-temporal region on the left were noted.

Примечание. Отметили увеличение представленности миографического артефакта, свидетельствующего о двигательном возбуждении, а также увеличение индекса эпилептиформной активности в проекции лобно-височной области слева.

ных наводок (рис. 11). На следующие сутки вновь провели осмотр с применением шкалы CRS-R (10 баллов: слуховая функция — 3, зрительная функция — 3, оценка двигательной функции — 1, оромоторная/вербальная функция — 1, коммуникация — 0, бодрствование — 2). Мать пациентки, которая постоянно находилась рядом с дочерью все эти годы, заметила, что она более активна в данный день — больше бодрствует, отчетливее и дольше фиксирует взор на предметах. Для подтверждения взаимосвязи между действием золпидема и возникновением эпилептического приступа через сутки решили повторить пробу. Исходная оценка по шкале CRS-R составила — 9 баллов. Исходная ЭЭГ была прежней, а через 20 мин после приема золпидема вновь развился идентичный первому парциальный судорожный приступ.

После первого описания «пробуждающего эффекта» золпидема Clauss et al. наблюдали подобный эффект у 4 пациентов в ВС/САБ как травматического, так и гипоксического генеза. Продолжительность нарушения сознания у этих пациентов составила от 3 до 5 лет [4]. Пациенты смогли самостоятельно отвечать на вопросы и принимать пищу в короткий период времени после применения 10 мг золпидема. Расширение сознания было оценено с помощью шкалы исходов Глазго и шкалы Rancho Los Amigos [11]. Интересно, что уровень сознания возвращался к исходному через 4 часа после приема препарата, но «пробуждающий» эффект наблюдался вновь при следующем

tient's mother who had stayed continuously near her daughter all those years noticed that that her daughter was more active on that day: she was awoken longer, fixed her gaze on objects clearer and longer. To confirm relation between Zolpidem action and epileptic seizure occurrence, it was decided to repeat the test. The baseline score according to CRS-R was equal to 9. The baseline EEG was same as before, but 20 min. after administration of Zolpidem, a partial convulsive seizure identical to the first one developed again.

After the first description of the 'wakening effect' of Zolpidem, Clauss et al. observed a similar effect in 4 patients in VS/UWS condition of both traumatic and hypoxic origin. The length of disorder of consciousness in those patients was equal to 3 to 5 years [4]. The patients were able to answer questions without assistance and take meals shortly after administration of 10 mg of Zolpidem. Augmentation of consciousness was evaluated using the Glasgow Outcome Scale and Rancho Los Amigos Scale [11]. Interestingly, consciousness returned to the baseline level after 4 from drug administration, but the 'wakening' effect was observed again during the next administration of the drug. Similar effect of 'transitory' recovery of consciousness after usage of Zolpidem was also obtained in hypoxia or encephalitis-resultant MSC patients [6, 7]. Some investigations underline no improvement after Zolpidem application in patients suffering from consequences of hypoxic brain damage and severe craniocerebral trauma [8]. The results of Zolpidem usage have been recently

приеме препарата. Подобный эффект «транзиторного» восстановления сознания после применения золпидема также был получен у пациентов с последствием гипоксии или энцефалита, находившихся в СМС [6, 7]. Некоторые исследования подчеркивают отсутствие улучшения после применения золпидема у пациентов с последствиями гипоксического поражения головного мозга и тяжелой ЧМТ [8]. Результаты применения золпидема были недавно изучены у 15 пациентов, среди которых только у 1 пациента отмечен отчетливый эффект в виде перехода из ВС в СМС, у остальных 14 динамики не выявлено [9]. В последующих плацебо контролируемых исследованиях, среди 84 пациентов с ДНС, продолжавшимся не менее 4 месяцев, только у 4 пациентов отмечен отчетливый положительный ответ на прием золпидема в виде увеличения объема двигательной активности, выполнения заданий, возможности использовать несколько предметов по назначению [12]. При исследовании эффективности золпидема у 60 пациентов с ДНС, только у одного пациента в СМС отмечено расширение поведенческих реакций — с расширением сознания до уровня «выхода из СМС» [15]. Следует отметить, что в дальнейшем этот же пациент был включен в другое двойное слепое исследование и у него не был зарегистрирован наблюдавшийся ранее положительный ответ на прием золпидема. Напротив, у других 4 пациентов, у которых ранее не наблюдалось реакции на этот препарат, в этом исследовании была получена положительная динамика по шкале CRS-R после приема золпидема. Авторы сделали вывод что эффект действия золпидема у одного и того же больного неустойчив. 127 пациентов в ВС небольшой продолжительности были обследованы после 1 недели ежедневного лечения золпидемом. Пациенты были разделены на несколько групп в зависимости от наличия или отсутствия признаков повреждения ствола головного мозга. Лучшие результаты восстановления получены у пациентов без признаков поражения стволовых структур. После применения золпидема по данным сцинтиграфии головного мозга отмечено увеличение перфузии в зонах повреждения больших полушарий головного мозга у пациентов без поражения стволовых структур, а у пациентов с изначальным поражением ствола головного мозга динамики как неврологической, так и по данным нейровизуализации не выявлено. Было сделано предположение о лучшем ответе на применение золпидема среди пациентов без признаков поражения стволовых структур [16].

«Пробуждающий» эффект золпидема обычно длится 1–2 часа, т.е. в период макси-

studied in 15 patients, among which a clear effect in the form of transition from VS to MCS was noted in 1 patient only while no dynamics was found in the other 14 patients [9]. In later placebo-controlled studies, among 84 patients with PDC that continued at least for 4 months, only in 4 patients a clear positive response to Zolpidem administration was noted, which manifested in the increased volume of motor activity, fulfillment of tasks, ability to use several items for their intended purpose [12]. In the investigation of Zolpidem efficacy in 60 PDC patients, only in one MCS patient improved behavioral responses including augmentation of consciousness to the level of 'emerging from MCS' was noted [15]. It is worth mentioning that in future the same patient was enlisted in another double-blind study, wherein the positive response to Zolpidem which had been observed previously was not recorded in that patient. On the contrary, in other 4 patients who had not responded to the drug earlier, a positive CRS-R dynamics was observed in that study after Zolpidem administration. The authors concluded that the effect of Zolpidem action varies in one and the same patient. 127 patients in VS condition that had lasted for a short period were examined after 1 week of daily treatment with Zolpidem. The patients were divided into several groups depending on whether there were symptoms of brain stem damage or not. The most successful recovery was achieved in patients who did not have symptoms of structural stem damage. According to brain scintigraphy, after Zolpidem therapy increased perfusion was noted in the damaged regions of cerebral hemispheres in patients with undamaged stem structures while in patients with initial brain stem damage there was no dynamics either neurological or according to brain imaging. A better response to Zolpidem among patients without symptoms of structural stem damage was supposed [16].

The 'wakening' effect of Zolpidem lasts usually for 1–2 hrs. i.e. when the drug concentration in blood is the highest [7, 8, 15, 18]. In some patients, minor side effects were noted: shivering or chaotic motions [19]. Additional neuroimaging and neurophysiological methods were utilized to assess Zolpidem efficacy in few studies only. For instance, in the course of EEG in one chronic VS/UWS post-ischemic stroke patient, activation of rhythms was detected, though there was no augmentation of consciousness: the patient stayed awake longer, yawned [16]. Several studies were aimed at understanding the mechanism of Zolpidem action with the help of neuroimaging techniques. Radioisotope imaging demonstrated improvement of metabolism in brain regions characterized by initially low metabolism in patients, suffering from traumatic or post-hypoxic brain damage, after administration of Zolpidem [21, 23–25]. A MCS patient was described wherein clear

мальной концентрации препарата в крови [7, 8, 15, 18]. У некоторых пациентов отмечены незначительные побочные эффекты — появление дрожи или беспорядочных движений [19]. Дополнительные нейрвизуализационные и нейрофизиологические методы для оценки эффективности золпидема использованы только в нескольких исследованиях. Например, при регистрации ЭЭГ у одного пациента после ишемического инсульта, находившемся в хроническом ВС/САБ, была выявлена активация ритмов. Расширения сознания при этом не наблюдалось — пациент более длительный период бодрствовал, зевал [16]. Несколько исследований с применением методик нейровизуализации были направлены на то, чтобы понять механизм действия золпидема. С помощью радиоизотопных методов визуализации было продемонстрировано улучшение обменных процессов в зонах мозга, с изначально низким метаболизмом, у пациентов с травматическим и постипоксическим поражением мозга после приема золпидема [21, 23–25]. Описан пациент в СМС, у которого после приема золпидема получена отчетливая динамика в расширении контакта, а по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ наблюдалось увеличение метаболизма в коре лобных долей, построландической извилине, передней цингулярной извилине, орбитофронтальной коре — зонах, которые как известно, принимают участие в формировании мотиваций [4]. При выполнении функциональной МРТ состояния покоя до и после применения золпидема у пациента в ВС/СББ, с последствием ишемического инсульта отмечена активация сети пассивной работы мозга [13], а у здорового добровольца — уменьшение активности в лобной, височной, теменной коре после золпидема. Эти исследования подтвердили способность золпидема повышать активность таламо-кортикальных сетей, что сопровождалось повышением метаболизма в коре больших полушарий мозга у пациентов с нарушением сознания [18]. Например у трех пациентов в СМС гипоксического генеза после приема золпидема была получена активация метаболизма в орбитофронтальной коре — так называемой лимбической зоне [19]. У всех трех пациентов наблюдалось существенное расширение контакта после назначения препарата. Выраженных структурных поражений в областях мозга, где после назначения золпидема увеличился метаболизм мозга, отмечено не было. Возможно некоторым пациентам нужна более высокая доза золпидема для реализации его активирующего эффекта. Описан случай увеличения суммарного бала по шкале CRS-R после приема золпидема, что сопровождалось увеличением амплитуды и вольтажа с появлением тета-бета ритмов с

dynamics of contact augmentation after Zolpidem administration was achieved and, according to ^{18}F -FDG PET, increased metabolism in frontal lobes' cortex, post-rolandic gyrus, anterior cingulate gyrus, orbitofrontal cortex — regions known to be involved in motivation formation — was observed [4]. During functional MRT at rest before and after Zolpidem intake in VS/UWS post-ischemic stroke patient, activation of task-negative network of the brain was noted [13], while a healthy volunteer displayed reduced activity in the frontal, temporal, and occipital cortex after Zolpidem. Those studies proved Zolpidem's capability to rise the activity of thalamic-cortical networks accompanied with increased metabolism in the cortex of cerebral hemispheres in patients with disorder of consciousness [18]. For example, in three patients with MCS of hypoxic origin, activation of metabolism in orbitofrontal cortex — the so-called limbic region — was achieved after Zolpidem administration [19]. In all three patients, substantial augmentation of contact after the drug was observed. The brain regions where brain metabolism increased after Zolpidem were free of obvious structural damage. Some patients might, probably, need a higher dose of Zolpidem to have its activating effect implemented. A case of increased cumulative CRS-R score after Zolpidem administration, accompanied with increased amplitude and voltage and appearance of theta-beta rhythms from temporal leads, in a long-standing VS/UWS patient after a bolus administration of 30 mg of Zolpidem was described [21].

Neurophysiological processes underlying the stimulating effect of Zolpidem in PDC patients are yet unclear. Several hypotheses have been suggested. For example, there is a hypothesis of 'cell dormancy' in areas adjacent or located further from the primary brain lesion (in ipsi- or contralateral cerebral hemispheres, tentorium). According to this theory, some part of neuronal mass in inhibitory state recovers its activity after application of Zolpidem, which is also accompanied by augmentation of contact with a patient or consciousness recovery [23]. That theory was supported by magnetoencephalography that showed lessening of the quantity of pathological slow waves after Zolpidem administration in a post-ischemic stroke patient [18, 19, 22]. There is also another hypothesis of alteration of the level of glutamate and GABA neurotransmitters in areas adjacent to structurally destroyed regions of the brain. During the acute period, glutamate causes excitotoxicity accompanied by excessive inhibiting influence of GABA neurotransmitters; hypersensitivity of GABAA receptors develops [15]. Inhibitory neurotransmitters bind with receptors' ion channels resulting in lower metabolism and blood flow in certain brain zones and 'cell dormancy'. Zolpidem binds with GABAA receptors of 'dormant' cells causing cell state inver-

височных отведений у пациента длительно находящегося в ВС/САБ, после одномоментного приема 30 мг золпидема [21].

Нейрофизиологические процессы, лежащие в основе стимулирующего эффекта золпидема у пациентов с ДНС, остаются до конца непонятными. Предложено несколько гипотез. Например, существует предположение о состоянии «cell dormancy» — «сна» или «спокойствия» клеток, прилегающих или расположенных более отдаленно от зон первичного поражения мозга (в ипси- или контралатеральном полушариях большого мозга, мозжечке). Согласно данной теории часть нейрональной массы, находящаяся в состоянии торможения, восстанавливает свою активность после применения золпидема, что также сопровождается расширением контакта с пациентом или восстановлением сознания [23]. В подтверждение данной теории была проведена магнитоэнцефалография, показавшая уменьшение количества патологических медленных волн после приема золпидема, у пациента с последствием ишемического инсульта [18, 19, 22]. Существует другая гипотеза об изменении уровня глутамата и ГАМК-нейротрансмиттеров в зонах, прилегающих к структурно разрушенным областям мозга. В остром периоде глутамат вызывает эксайтотоксичность, что сопровождается избыточным ингибирующим влиянием ГАМК нейротрансмиттеров, развивается гиперчувствительность ГАМКА рецепторов [15]. Ингибиторные нейротрансмиттеры связываются с ионными каналами рецепторов, что приводит к снижению метаболизма и кровотока в определенных зонах мозга и «сну клеток». Золпидем связывается с ГАМКА рецепторами «спящих» клеток и вызывает инверсию состояния клетки, увеличение ее активности и, соответственно, увеличение метаболизма. Предложена также «теория повреждения ГАМК-ергической системы», которая объясняет положительный эффект золпидема его способностью восстанавливать функционирование ГАМКергической системы путем восстановления нормального соотношения между синаптическим возбуждением и торможением [24]. N. D. Schiff предложена теория «мезосхемы»: золпидем воздействует на лимбические пути мозга, и модулирует активность подкорковых связей, в частности связанных с бледным шаром (globus pallidus), что приводит к нормализации таламокортикальной активности и восстановлению сознания [27–29].

Первоначальная реакция на золпидем у пациента К. 18 лет заключалась в диссоциированном ответе — ускорение паттерна ЭЭГ и возникновение седативного эффекта. Перестройку паттерна ЭЭГ после золпидема расценили

сion, intensifying its activity and, hence, increasing metabolism. A 'theory of GABA-system damage' has also been suggested that explains the positive effect of Zolpidem by its ability to restore GABA-system functioning by restoring normal correlation between synaptic excitation and inhibition [24]. N. D. Schiff suggested the theory of 'mesocircuit': Zolpidem acts on limbic pathways of the brain and modulates the activity of subcortical links, in particular, related to globus pallidus, which leads to normalization of thalamocortical activity and recovery of consciousness [27–29].

The first response of patient K., 18 years of age, to Zolpidem was the dissociate: accelerated EEG pattern and sedative effect. EEG pattern restructuring after Zolpidem was considered favorable in terms of prognosis that was proven during patient follow-up and successful outcome [15, 28, 30]. Based on follow-up of that patient, a few conclusions were drawn.

Firstly, Zolpidem test results in PDC patients should be evaluated not only based on neuropsychological scales, but with the help of EEG monitoring as well because the sedative effect of the drug might be accompanied with EEG pattern acceleration.

Secondly, during different periods of recovery in the same patient with disorder of consciousness, the response to Zolpidem might vary. In patient K., 18 years of age, the drug prescribed on month 3 of VS/UWS condition caused sedation combined with EEG activation and on month 6 — activation of behavior and improvement of attention.

Patient K., 26 years of age, responded paradoxically to Zolpidem by developing a convulsive seizure. The relation between the seizure and administration of Zolpidem was confirmed by repeated administration of the drug. The mechanism of seizure development in that patient is still unclear. According to N. D. Schiff's concept, Zolpidem is capable of 'switching off' the inhibitory influence of globus pallidus on thalamocortical links and indirectly cause activation of forebrain cortex. It can be supposed that due to severe brain damage in patient K., 26 years of age, implementation of this reaction of activation was accompanied by hyperactivation with development of a pathological condition — seizure. Augmentation of consciousness by 1 point according to CRS-R scale on the following day after Zolpidem administration seems to evidence activation of thalamocortical links after drug administration.

Conclusion

Zolpidem provides varying effects in VS/UWS and MCS patients. In one patient, sedation combined with EEG activation was observed, which was a good prognostic sign. The other patient devel-

как прогностически благоприятную, что подтвердилось в процессе дальнейшего наблюдения за больным и реализовалось в хорошем исходе [15, 28, 30]. На основании наблюдения за данным пациентом мы сделали несколько выводов.

Во-первых, результат проб с золпидеом у пациентов с ДНС следует оценивать не только с применением нейропсихологических шкал, но и с помощью с мониторинга ЭЭГ, так как седативный эффект препарата может сопровождаться ускорением паттерна ЭЭГ.

Во-вторых, в разные периоды восстановления у одного и того же пациента с нарушением сознания можно наблюдать различную реакцию на применение золпидема. У пациента К. 18 лет препарат, назначенный на 3-й мес. ВС/САБ, вызывал сонливость с активацией ЭЭГ, а через 6 месяцев — активацию поведения и улучшение внимания.

У пациентки К. 26 лет отметили парадоксальную реакцию на золпидем в виде возникновения судорожного припадка. Взаимосвязь судорожного припадка с применением золпидема была подтверждена повторным назначением препарата. Механизм возникновения судорожного припадка у данной больной остается не до конца ясным. Согласно концепции N. D. Schiff, золпидем способен «выключать» тормозное влияние бледного шара на таламо-кортикальные связи и опосредованно вызывать активацию коры переднего мозга. Можно предположить, что у пациентки К. 26 лет в виду грубого поражения мозга реализация данной реакции активации сопровождалась гиперактивацией с развитием патологического состояния — судорожного припадка. Расширение сознания на 1 балл по шкале CRS-R на следующие сутки после применения золпидема, по-видимому, свидетельствовало об активации таламокортикальных связей после применения препарата.

Заключение

Золпидем может оказывать разнообразный эффект у пациентов с ВС/САБ и СМС. У одного пациента наблюдали седацию с активацией ЭЭГ, что явилось прогностически хорошим признаком. У другой пациентки после применения золпидема неоднократно развивались парциальные судорожные припадки с расширением контакта на следующий день. Механизм действия, необходимые дозы препаратов и маркеры прогнозирования благоприятного эффекта данного препарата требуют дальнейшего изучения.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам Российского научно-исследовательского нейрохирургиче-

ского института им. А. Л. Поленова, филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова: С. А. Кондратьеву, неврологу отделения анестезиологии и реанимации, к. м. н., <https://orcid.org/0000-0001-5028-5938> — за ведение пациента и осмотр в динамике по шкалам, Е. Г. Потемкиной, ведущему научному сотруднику, врачу-рентгенологу рентгеновского отделения с ангиографическим кабинетом и кабинетом ультразвуковой диагностики, д. м. н., <https://orcid.org/0000-0003-0449-9163>, К. И. Себелеву, главному научному сотруднику, заведующему рентгеновским отделением с ангиографическим кабинетом и кабинетом ультразвуковой диагностики, профессору кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, д. м. н., <https://orcid.org/0000-0003-0075-7807> — за выполнение и анализ нейровизуализационных данных, Н. Е. Ивановой, неврологу, главному научному сотруднику, д. м. н., профессору, <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191> — за редактирование статьи, сотруднице

Acknowledgments. The authors are sincerely grateful to employees of the A. L. Polenov Russian Neurosurgery Research Institute, branch of V. A. Almazov National Medical Research Center: S. A. Kondratiev, ICU neurologist, Can. Med. Sc., <https://orcid.org/0000-0001-5028-5938> — for patient management and examination according scales in dynamics; E. G. Potemkina, leading researcher, radiologist of X-ray Department with angiography room and ultrasound diagnostics room, Dr. Med. Sc., <https://orcid.org/0000-0003-0449-9163>; K. I. Sebelev, chief researcher, head of X-ray Department with angiography room and ultrasound diagnostics room, Professor of the Chamber of Diagnostic Radiology and Medical Imaging, Dr. Med. Sc., <https://orcid.org/0000-0003-0075-7807> — for performance and analysis of neuroimaging; N. E. Ivanova, neurologist, chief researcher, Dr. Med. Sc., Professor, <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191> — for paper editing; employee of the V. A. Almazov National Medical Research Center D. V. Ryzhkova, chief researcher, Nuclear Medicine and Theranostics Research Department, the Institute of Oncology and Hematology, head of the Chamber of Nuclear Medicine and Radiation Technologies, Dr. Med. Sc., RAS Professor, <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153> — for PET performance and analysis.

The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research under research project No. 19-29-01066/19

ского института им. А. Л. Поленова, филиала Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова: С. А. Кондратьеву, неврологу отделения анестезиологии и реанимации, к. м. н., <https://orcid.org/0000-0001-5028-5938> — за ведение пациента и осмотр в динамике по шкалам, Е. Г. Потемкиной, ведущему научному сотруднику, врачу-рентгенологу рентгеновского отделения с ангиографическим кабинетом и кабинетом ультразвуковой диагностики, д. м. н., <https://orcid.org/0000-0003-0449-9163>, К. И. Себелеву, главному научному сотруднику, заведующему рентгеновским отделением с ангиографическим кабинетом и кабинетом ультразвуковой диагностики, профессору кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, д. м. н., <https://orcid.org/0000-0003-0075-7807> — за выполнение и анализ нейровизуализационных данных, Н. Е. Ивановой, неврологу, главному научному сотруднику, д. м. н., профессору, <https://orcid.org/0000-0003-2790-0191> — за редактирование статьи, сотруднице

Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова Д. В. Рыжковой, главному научному сотруднику научно-исследовательского отдела ядерной медицины и терапии института онкологии и гематологии, заведующей кафедры ядерной медицины и

радиационных технологий, д. м. н., профессору РАН, <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153> — за анализ и выполнение ПЭТ.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-01066/19.

Литература

1. Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Антонова В.В., Захарченко В.Е., Петрова М.В., Гречко А.В. Молекулярные биомаркеры прогнозирования неврологического исхода после внезапной остановки кровообращения (обзор) *Общая реаниматология* 2018; 14 (3): 68–81. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-68-81
2. Schnakers C., Laureys S. «Coma and Disorders of Consciousness» Second Edition, Springer, 2018.
3. Clauss R.P., Guldenpfenning W.N., Nel H.W., Sathekge M.M., Venkannagari R.R. Extraordinary arousal from semi-comatose state on Zolpidem. A case report. *South African Medical Journal*. 2000; 90 (1): 68–72. PMID: 10721397
4. Bomalaski M.N., Claflin E.S., Townsend W., Peterson M.D. Zolpidem for the Treatment of Neurologic Disorders: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (9): 1130–1139. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1133.
5. Кондратьева Е.А. Вегетативное состояние: этиология, патогенез, диагностика и лечение / Е.А. Кондратьева, И. В. Яковенко. – издательство Медицина: б. и., 2014. – 361 с.: цв. ил., табл.; 2, ISBN978-5-225-10023-0
6. Brefel-Courbon C., Payoux P., Sommet A., Slaoui T., Raboyeau G., Lemesle B., Puel M., Montastruc J.L., Demonet J.F., Cardebat D. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2007; 62 (1): 102–105 DOI: 10.1002/ana.21110
7. Noormandi A., Shahrokhi M., Khalili H. Potential benefits of zolpidem in disorders of consciousness. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10 (9): 983–992. DOI: 10.1080/17512433.2017.1347502
8. Bomalaski M.N., Smith S.R. Improved Arousal and Motor Function Using Zolpidem in a Patient With Space-Occupying Intracranial Lesions: A Case Report. *PM R*. 2017; 9 (8): 831–833. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.12.011.
9. Appu M., Noetzel M. Clinically significant response to zolpidem in disorders of consciousness secondary to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a teenager: a case report. *Pediatr Neurol*. 2014; 50 (3): 262–264. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.001
10. Мочалова Е. Г., Легостаева Л. А., Зимин А. А., Юсупова Д. Г., Сергеев Д. В., Рябинкина Ю. В., Бодин Е., Супонева Н. А., Пирадов М. А. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы — стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, Спецвыпуски. 2018; 118 (3): 25–31 DOI: 10.17116/jnevro20181183225-31
11. Hagen C., Malkmus D., Durham P. Levels of cognitive functioning. Downey: Rancho Los Amigos Hospital Inc.; 1987
12. Lo Y., Tan E., Ratnagopal P., Chan L., Tan T. Zolpidem and its effects on hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2008; 64 (4): 477–478. DOI: 10.1016/j.clnp.2009.07.011
13. Tucker C., Sandhu K. The Effectiveness of Zolpidem for the Treatment of Disorders of Consciousness. *Neurocrit Care*. 2016; 24 (3): 488–493. DOI: 10.1007/s12028-015-0227-5.
14. Du B., Shan A., Zhang Y., Zhong X., Chen D., Cai K. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci*. 2014; 347 (3): 178–82. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318287c79c
15. Whyte J., Rajan R., Rosenbaum A., Katz D., Kalmar K., Seel R., Grenwald B., Zafonte R., Demarest D., Brunner R., Kaelin D. Zolpidem and restoration of consciousness. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014; 93 (2): 101–113. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000069
16. Hofmeijer J., van Putten M.J. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol*. 2016 Apr; 127 (4): 2047–2055. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.02.002.
17. Machado C., Estevez M., Rodriguez R., Perez-Nellar J., Chinchilla M., DeFina P., Leisman G., Carrick E.R., Melillo R., Schiavi A., Gutierrez J., Carballo M., Machado A., Olivares A., Perez-Cruz N. Zolpidem arousing effect in persistent vegetative state patients: autonomic, EEG and behavioral assessment. *Curr Pharm Des*. 2014; 20 (26): 4185–4202. PMID: 24025063
18. Thonnard M., Gosseries O., Demertzi A., Lugo Z., Vanhaudenhuyse A., Bruno M., Chatelle C., Thibaut T., Charland-Verville V., Habbal D., Schnakers C., Laureys S. Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open label study. *Funct Neurol*. 2013; 28 (4): 259–64. DOI: 10.11138/FNeur/2013.28.4.259
19. Du B., Shan A., Zhang Y., Zhong X., Chen D., Cai K. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci*. 2014; 347 (3): 178–82. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318287c79c

References

1. Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Antonova V.V., Zakharchenko V.E., Petrova M.V., Grechko A.V. Molecular Biomarkers for Prediction of Neurological Outcome after Sudden Circulatory Arrest (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (3): 68–81. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-68-81
2. Schnakers C., Laureys S. «Coma and Disorders of Consciousness» Second Edition, Springer, 2018.
3. Clauss R.P., Guldenpfenning W.N., Nel H.W., Sathekge M.M., Venkannagari R.R. Extraordinary arousal from semi-comatose state on Zolpidem. A case report. *South African Medical Journal*. 2000; 90 (1): 68–72. PMID: 10721397
4. Bomalaski M.N., Claflin E.S., Townsend W., Peterson M.D. Zolpidem for the Treatment of Neurologic Disorders: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (9): 1130–1139. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1133.
5. Kondrateva E.A. Vegetative condition: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment / E.A. Kondrateva I.V. Yakovenko. – Meditsina: 2014. – 361 p.: col.ill., tab.; 2, ISBN978-5-225-10023-0. [In Russ.]
6. Brefel-Courbon C., Payoux P., Sommet A., Slaoui T., Raboyeau G., Lemesle B., Puel M., Montastruc J.L., Demonet J.F., Cardebat D. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2007; 62 (1): 102–105 DOI: 10.1002/ana.21110
7. Noormandi A., Shahrokhi M., Khalili H. Potential benefits of zolpidem in disorders of consciousness. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10 (9): 983–992. DOI: 10.1080/17512433.2017.1347502
8. Bomalaski M.N., Smith S.R. Improved Arousal and Motor Function Using Zolpidem in a Patient With Space-Occupying Intracranial Lesions: A Case Report. *PM R*. 2017; 9 (8): 831–833. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.12.011.
9. Appu M., Noetzel M. Clinically significant response to zolpidem in disorders of consciousness secondary to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a teenager: a case report. *Pediatr Neurol*. 2014; 50 (3): 262–264. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.11.001
10. Mochalova E.G., Legostaeva L.A., Zimin A.A., Yusupova D.G., Sergeev D.V., Ryabinkina Yu.V., Bodin E., Suponeva N.A., Piradov M.A. The Russian version of the revised coma recovery scale is a standardized method for assessing patients with chronic impaired. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S.S. Korsakova, Specvypuski*. 2018; 118 (3): 25–31. DOI: 10.17116/jnevro20181183225-31. [In Russ.]
11. Hagen C., Malkmus D., Durham P. Levels of cognitive functioning. Downey: Rancho Los Amigos Hospital Inc.; 1987
12. Lo Y., Tan E., Ratnagopal P., Chan L., Tan T. Zolpidem and its effects on hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2008; 64 (4): 477–478. DOI: 10.1016/j.clnp.2009.07.011
13. Tucker C., Sandhu K. The Effectiveness of Zolpidem for the Treatment of Disorders of Consciousness. *Neurocrit Care*. 2016; 24 (3): 488–493. DOI: 10.1007/s12028-015-0227-5.
14. Du B., Shan A., Zhang Y., Zhong X., Chen D., Cai K. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci*. 2014; 347 (3): 178–82. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318287c79c
15. Whyte J., Rajan R., Rosenbaum A., Katz D., Kalmar K., Seel R., Grenwald B., Zafonte R., Demarest D., Brunner R., Kaelin D. Zolpidem and restoration of consciousness. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014; 93 (2): 101–113. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000069
16. Hofmeijer J., van Putten M.J. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol*. 2016 Apr; 127 (4): 2047–2055. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.02.002.
17. Machado C., Estevez M., Rodriguez R., Perez-Nellar J., Chinchilla M., DeFina P., Leisman G., Carrick E.R., Melillo R., Schiavi A., Gutierrez J., Carballo M., Machado A., Olivares A., Perez-Cruz N. Zolpidem arousing effect in persistent vegetative state patients: autonomic, EEG and behavioral assessment. *Curr Pharm Des*. 2014; 20 (26): 4185–4202. PMID: 24025063
18. Thonnard M., Gosseries O., Demertzi A., Lugo Z., Vanhaudenhuyse A., Bruno M., Chatelle C., Thibaut T., Charland-Verville V., Habbal D., Schnakers C., Laureys S. Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open label study. *Funct Neurol*. 2013; 28 (4): 259–264. DOI: 10.11138/FNeur/2013.28.4.259
19. Du B., Shan A., Zhang Y., Zhong X., Chen D., Cai K. Zolpidem arouses patients in vegetative state after brain injury: quantitative evaluation and indications. *Am J Med Sci*. 2014; 347 (3): 178–182. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318287c79c
20. Cohen L., Chaaban B., Habert M.O. Transient improvement of aphasia with zolpidem. *N Engl J Med*. 2004; 350 (9): 949–950. DOI: 10.1056/NEJM200402263500922

20. Cohen L., Chaaban B., Habert M.O. Transient improvement of aphasia with zolpidem. *N Engl J Med.* 2004; 350 (9): 949–950. DOI: 10.1056/NEJM200402263500922
21. Rodriguez-Rojas R., Machado C., Alvarez L., Carballo M., Estevez M., Perez-Nellar J., Pavon N., Chinchilla M., Carrick ER., DeFina P. Zolpidem induces paradoxical metabolic and vascular changes in a patient with PVS. *Brain Inj.* 2013; 27 (11): 1320–1329. DOI: 10.3109/02699052.2013.794961
22. Chatelle C., Thibaut A., Gosseries O., Bruno M.A., Demertzi A., Bernard C., Hustinx R., Tshibanda L., Bahri M.A., Laureys S. Changes in cerebral metabolism in patients with a minimally conscious state responding to zolpidem. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 917. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00917
23. Williams S.T., Conte M.M., Goldne A.M., Noirhomme Q., Gosseries O., Thonnard M., Beattie B., Hersh J., Katz D., Victor J.D., Laureys S., Schiff N.D. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *Elife.* 2013; 2: e01157. DOI: 10.1016/j.conb.2014.09.008.
24. Calabro R.S., Arico I., De Salvo S., Conti-Nibali V., Bramanti P. Transient awakening from vegetative state: is high-dose zolpidem more effective? *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69 (2): 122–123. DOI: 10.1111/pcn.12215
25. Clauss R.P., Nel W.H. Effect of zolpidem on brain injury and diaschisis as detected by 99mTc HMPAO brain SPECT in humans. *Arzneimittelforschung.* 2004; 54 (10): 641–646. DOI: 10.1055/s-0031-1297015
26. Sutton J.A., Clauss R.P. A review of the evidence of zolpidem efficacy in neurological disability after brain damage due to stroke, trauma and hypoxia: A justification of further clinical trials. *Brain Inj.* 2017; 31 (8): 1019–1027. DOI: 10.1080/02699052.2017.1300836.
27. Schiff N.D. Central thalamic deep brain stimulation to support anterior forebrain mesocircuit function in the severely injured brain. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996).* PMID 27113938.
28. Delargy M., O'Connor R., McCann A., Galligan I., Cronin H., O'Toole D.G., O'Toole C. An analysis of the effects of using Zolpidem and an innovative multimodal interdisciplinary team approach in prolonged disorders of consciousness (PDOC), *Brain Injury*, 2019; 33: 2, 242–248 DOI: 10.1080/02699052.2018.1537008.
29. Thibaut A., Schiff N., Giacino J., Laureys S., Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *The Lancet Neurology.* 2019; 18. 10.1016/S1474-4422 (19)30031-6. DOI: 10.1016/S1474-4422 (19)30031-6.
30. Патент на изобретение № 2697230 «Способ прогнозирования восстановления сознания у пациентов в вегетативном состоянии нетравматического генеза на основе анализа динамики фоновой биоэлектрической активности мозга после применения золпидема» от 19.11. 2018 г. Кондратьева Е.А., Синкин М.В., Боровикова В.Н., Улитин А.Ю.
21. Rodriguez-Rojas R., Machado C., Alvarez L., Carballo M., Estevez M., Perez-Nellar J., Pavon N., Chinchilla M., Carrick ER., DeFina P. Zolpidem induces paradoxical metabolic and vascular changes in a patient with PVS. *Brain Inj.* 2013; 27 (11): 1320–1329. DOI: 10.3109/02699052.2013.794961
22. Chatelle C., Thibaut A., Gosseries O., Bruno M.A., Demertzi A., Bernard C., Hustinx R., Tshibanda L., Bahri M.A., Laureys S. Changes in cerebral metabolism in patients with a minimally conscious state responding to zolpidem. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 917. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00917
23. Williams S.T., Conte M.M., Goldne A.M., Noirhomme Q., Gosseries O., Thonnard M., Beattie B., Hersh J., Katz D., Victor J.D., Laureys S., Schiff N.D. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *Elife.* 2013; 2: e01157. DOI: 10.1016/j.conb.2014.09.008.
24. Calabro R.S., Arico I., De Salvo S., Conti-Nibali V., Bramanti P. Transient awakening from vegetative state: is high-dose zolpidem more effective? *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69 (2): 122–123. DOI: 10.1111/pcn.12215
25. Clauss R.P., Nel W.H. Effect of zolpidem on brain injury and diaschisis as detected by 99mTc HMPAO brain SPECT in humans. *Arzneimittelforschung.* 2004; 54 (10): 641–646. DOI: 10.1055/s-0031-1297015
26. Sutton J.A., Clauss R.P. A review of the evidence of zolpidem efficacy in neurological disability after brain damage due to stroke, trauma and hypoxia: A justification of further clinical trials. *Brain Inj.* 2017; 31 (8): 1019–1027. DOI: 10.1080/02699052.2017.1300836.
27. Schiff N.D. Central thalamic deep brain stimulation to support anterior forebrain mesocircuit function in the severely injured brain. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996).* PMID 27113938.
28. Delargy M., O'Connor R., McCann A., Galligan I., Cronin H., O'Toole D.G., O'Toole C. An analysis of the effects of using Zolpidem and an innovative multimodal interdisciplinary team approach in prolonged disorders of consciousness (PDOC), *Brain Injury*, 2019; 33: 2, 242–248 DOI: 10.1080/02699052.2018.1537008.
29. Thibaut A., Schiff N., Giacino J., Laureys S., Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *The Lancet Neurology.* 2019; 18. 10.1016/S1474-4422 (19)30031-6. DOI: 10.1016/S1474-4422 (19)30031-6.
30. Patent for invention No. 2697230 «A method for predicting recovery of consciousness in patients in a vegetative state of non-traumatic genesis based on an analysis of the dynamics of the background bioelectric activity of the brain after applying zolpidem» from 19.11. 2018 Kondratieva E.A., Sinkin M.V., Borovikova V.N., Ulitin A.Yu. [In Russ.]

Received 21.06.19

Поступила 21.06.19

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 10 Положения о порядке при-суждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Ане-стезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов дис-сертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.