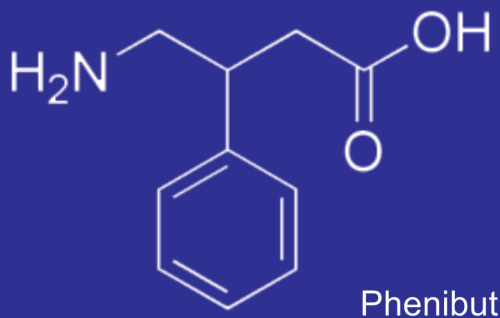


**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ
ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН**

**і.м. В.П. КОМІСАРЕНКА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**Етіопатогенетичне лікування хронічної судинної
патології головного мозку
у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу**

**Тронько М.Д., Черська М.С., Амєтова Г.М.,
Кухарчук Х.М., Гайова О.А.**





**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ім. В.П.КОМІСАРЕНКА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 1

засідання Вченої ради інституту від 1 лютого 2021 року.

СЛУХАЛИ: Обговорення і затвердження методичних рекомендацій «Етіопатогенетичне лікування хронічної судинної патології головного мозку у пацієнтів з цукровий діабетом 2 типу» авторів Тронька М.Д., Черської М.С., Аметової Г.М., Кухарчук Х.М., Гайової О.А.

ПОСТАНОВИЛИ: Затвердити методичні рекомендації «Етіопатогенетичне лікування хронічної судинної патології головного мозку у пацієнтів з цукровий діабетом 2 типу» авторів Тронька М.Д., Черської М.С., Аметової Г.М., Кухарчук Х.М., Гайової О.А. і рекомендувати їх до друку.

Вчений секретар

Н.В. Сологуб



Державна установа ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П.КОМІСАРЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ	
Власноручний підпис: <i>Сологуб Н.В.</i>	ЗАСВІДЧУЮ
Старший інспектор з кадрів: <i>Василь</i>	
« 04 »	02 2021 р.

Етіопатогенетичне лікування хронічної судинної патології головного мозку у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу

Тронько М.Д., Черська М.С., Амєтова Г.М.,
Кухарчук Х.М., Гайова О.А.

Хронічна недостатність мозкового кровообігу (ХНМК) – повільно прогресуюча дисфункція мозку, що виникає внаслідок дифузного і / або дрібно-вогнищезового пошкодження мозкової тканини в умовах тривало існуючої недостатності церебрального кровопостачання. ХНМК у вітчизняній літературі відома більше під терміном «дисциркуляторна енцефалопатія» (ДЕ) [1]. Вважається, що цей синдром об'єднує майже всі форми хронічної патології мозку при артеріальній гіпертензії та атеросклерозі – від легких клінічних проявів до більш тяжких форм У МКХ-10 терміну «дисциркуляторна енцефалопатія» немає. Використовуються І67.3 – прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія (хвороба Бінсвангера), І67.4 – гіпертензивна енцефалопатія та ін. [2]. Коли був вперше запропонований цей термін, ще не існувало методів нейровізуалізації – комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ), однак подальший розвиток ангіоневрології, пов'язаний з можливістю прижиттєвого дослідження мозку, підтвердило основні положення концепції ДЕ.

ДЕ гетерогенна, що знаходить своє відображення в етіології, клінічних, нейровізуалізаційних і морфологічних особливостях її окремих форм. Можна виділити наступні основні варіанти ДЕ [1].

1. Гіпертонічна ДЕ.

1.1. Субкортикальна артеріосклеротична енцефалопатія.

1.2. Гіпертонічна мультиінфарктна енцефалопатія.

2. Атеросклеротична ДЕ.

3. Хронічна судинна вертебрально-базилярна недостатність.

4. Змішані форми [3].

Виділяють також ДЕ, що розвивається на тлі порушень серцевого ритму (як постійні, так і пароксизмальні форми аритмії), антифосфоліпідного синдрому, цукрового діабету, гіпергомоцистеїнемії, васкулітів та ін. В останні роки розглядають 2 основні патогенетичні варіанти хронічної недостатності мозкового кровообігу. В їх основу покладено морфологічні ознаки – характер пошкодження та переважна локалізація. При дифузному двосторонньому ураженні білої речовини виділяють лейкоенцефалопатичний, або субкортикальний бінсвангерівський, варіант ДЕ. Другий – лакунарний варіант з наявністю

множинних лакунарних вогнищ. Однак на практиці нерідко зустрічають змішані варіанти.

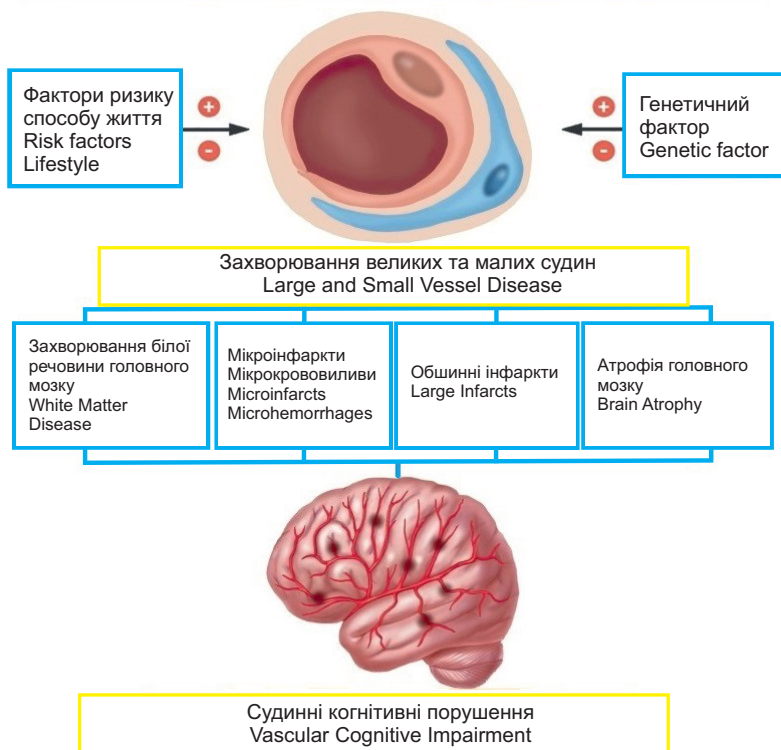
На тлі дифузного ураження білої речовини виявляють множинні дрібні інфаркти та кісти, в розвитку яких, окрім ішемії, важливу роль можуть відігравати повторні епізоди церебральних гіпертонічних кризів. При гіпертонічній ангіоенцефалопатії лакуни бувають розташовані в білій речовині лобової та тім'яної часток, шкаралупі, мосту, таламусі та хвостатому ядрі. Лакунарний варіант найчастіше обумовлений безпосередньою оклюзією дрібних судин. У патогенезі ж дифузного ураження білої речовини провідну роль відіграють повторні епізоди падіння системної гемодинаміки – гіпотензії.

Причиною падіння артеріального тиску можуть бути неадекватна антигіпертензивна терапія, зниження серцевого викиду, наприклад, при пароксизмальних порушеннях серцевого ритму. Мають також значення надсадний кашель, хірургічні втручання, ортостатична артеріальна гіпотензія внаслідок вегетативно-судинної недостатності. При цьому навіть незначне зниження артеріального тиску може призводити до ішемії в кінцевих зонах суміжного кровопостачання. Зазначені зони нерідко бувають клінічно «німими» навіть при розвитку інфарктів, що призводить до формування мультиінфарктного стану. В умовах хронічної гіпоперфузії – основної патогенетичної ланки хронічної недостатності мозкового кровообігу – механізми компенсації можуть виснажуватися, енергетичне забезпечення мозку стає недостатнім, в результаті спочатку розвиваються функціональні розлади, а потім і необоротне морфологічне пошкодження. При хронічній гіпоперфузії мозку виявляють уповільнення мозкового кровотоку, зменшення вмісту кисню і глюкози в крові (енергетичний голод), оксидантний стрес, зрушення метаболізму глюкози в сторону анаеробного гліколізу, лактатацидоз, гіперосмолярність, капілярний стаз, схильність до тромбоутворення, деполіаризацію клітинних мембран, активацію мікроглії, що починає синтезувати нейротоксини, що поряд з іншими патофізіологічними процесами призводить до загибелі клітин. У хворих з церебральною мікроангіопатією нерідко виявляють і гранулярну атрофію коркових відділів [3, 7].

Мультифокальний патологічний стан мозку з переважним ураженням глибинних відділів призводить до порушення зв'язків між корковими і підкорковими структурами і формування так званих синдромів роз'єднання (провідникова афазія, ізольована словесна глухота). Зниження мозкового кровотоку облігатно поєднується з гіпоксією і призводить до розвитку енергетичного дефіциту і

оксидантного стресу – універсального патологічного процесу, одного з основних механізмів пошкодження клітин при ішемії мозку. Розвиток оксидантного стресу можливий в умовах як недостатності, так і надлишку кисню. Ішемія надає шкідливу дію антиоксидантній системі, приводячи до патологічного шляху утилізації кисню – утворення його активних форм в результаті розвитку цитотоксичної (біоенергетичної) гіпоксії. Звільнені вільні радикали опосередковують пошкодження клітинних мембран і мітохондріальну дисфункцію.

Основними клінічними проявами хронічної недостатності мозкового кровообігу бувають порушення в емоційній сфері, поліморфні рухові розлади, погіршення пам'яті і здатності до навчання, поступово призводять до дезадаптації хворих. Враховуючи високу поширеність когнітивних порушень у хворих з цереброваскулярними захворюваннями, необхідно проводити ранню діагностику до того, як сформується виражений неврологічний дефіцит, який значно обмежує можливості соціальної адаптації хворого (мал. 1) [4].



Мал.1. Локалізація рецепторів ГАМК-Б до синаптичних ділянок [4]

Діагностика хронічної ішемії мозку включає аналіз анамнестичних даних, неврологічних і нейропсихологічних симптомів, детальне кардіологічне дослідження із застосуванням електрокардіографії, ехокардіографії, холтерівського моніторування; виключення соматичної патології, а також параклінічні методи: МРТ або КТ головного мозку, ультразвукову доплерографію, дуплексне ультразвукове сканування, транскраніальну доплерографію, визначення гемореологічних і гемокоагуляційних характеристик крові, а також вмісту ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ і глюкози. Підтвердженням діагнозу хронічної ішемії мозку за даними МРТ (КТ) є ознаки лейкоареоза: зміни білої речовини півкуль мозку у вигляді перивентрикулярного зниження щільності білої речовини, розширення шлуночків мозку і коркових борозн, лакунарних інфарктів у базальних гангліях. МРТ, особливо проведене в Т2-режимі, є більш чутливим методом діагностики дифузних і вогнищевих змін у півкулях головного мозку та особливо при стовбуровій локалізації процесу [5].

Лікарям необхідно пам'ятати, що у пацієнтів з цереброваскулярною патологією розвивається феномен коморбідності тривоги, депресії та астенії. В даний час велика увага приділяється вивченню патофізіологічних, патогенетичних механізмів, що пояснюють виникнення тривожно-депресивних розладів у хворих з ХІМ, а також їх ускладнень. Хронічна ішемія головного мозку є не тільки причиною розвитку тривожного розладу, але і одночасно впливає на перебіг і видозміну депресії. Виникнення даних розладів у хворих з ХІМ обумовлено в першу чергу порушеннями гемодинаміки.

Другий можливий механізм пов'язаний з наростанням вісцероендокринних і обмінних зрушень з протилежною зміною вегетативної спрямованості (ваготонія-симпатикотонія). Патогенез цих порушень пояснюють не тільки функціональним дефіцитом серотонінергічної системи та складної дисрегуляції норадренергічної системи, але і первинним атеросклеротичним, стенозуючим і оклюзійним процесами в мозкових і магістральних судинах шиї [6].

В лікуванні ДЕ провідне місце займає фармакотерапія, спрямована:

- на лікування основних етіологічних чинників розвитку даної патології;
- атеросклерозу і гіпертонічної хвороби;
- поліпшення мозкового кровообігу;
- поліпшення метаболізму мозку та реалізацію нейропротекторної і нейротрофічної дії [7].

У клінічному сенсі це означає стратегію, спрямовану на

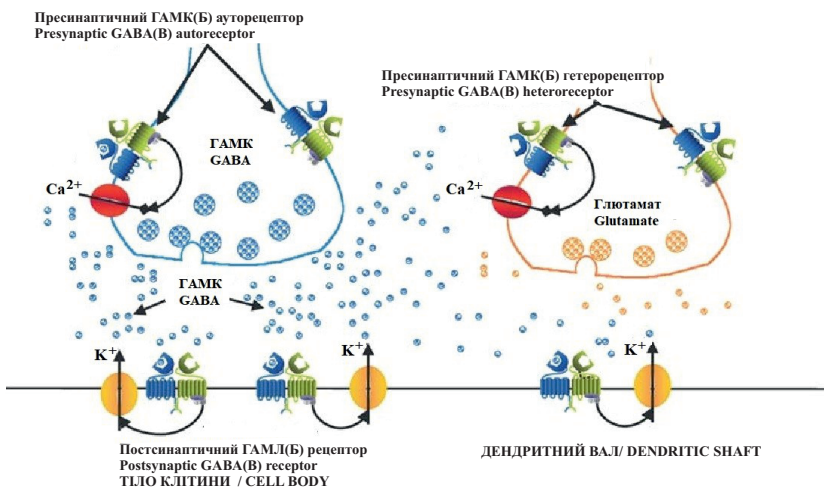
ослаблення або усунення когнітивних, неврологічних і психопатологічних синдромів. З огляду на те, що більша частина пацієнтів з ДЕ – це особи похилого та старечого віку, необхідно проводити адекватну терапію супутніх соматичних захворювань, що має суттєвий вплив на нервово-психічний статус хворих. І в даній ситуації слід звернути особливу увагу на препарат фенібут.

У своїх роботах, Бурчинський С. Г. (2019), В.Н. Перфілова В.Н., Тюремков І.Н., (2005) дослідили, що фенібуту властивий нетиповий для класу ноотропів і анксиолітиків прямий вегетостабілізуючий ефект, в першу чергу щодо стабілізації функцій серцево-судинної системи в рамках артеріальної гіпертензії та різних клінічних проявів вегетативної дисфункції в рамках соматоформних розладів [8, 9]. При вивченні кардіопротекторного ефекту фенібуту в умовах гострого стресу з використанням навантажувальних тестів (навантаження об'ємом, проба на адренореактивність) було виявлено, що фенібут підвищує функціональні резерви серця в постстресовий період, що проявляється збільшенням показників швидкості скорочення і розслаблення міокарда, лівошлуночкового тиску і максимальної інтенсивності функціонування структур [2, 22].

В статті Пулика О.Р., (2015) вказано, що одними з головних причин, які ускладнюють активну реабілітацію пацієнтів після перенесеного інсульту, є когнітивні порушення. Отримані результати автора, свідчать про перспективність використання фенібуту у пацієнтів з постінсультними когнітивними порушеннями [10].

У різноманітному спектрі фармакологічних ефектів фенібуту на особливу увагу заслуговують його нейромедіаторні ефекти. Даний препарат має досить своєрідну ГАМКергічну дію: він зв'язується в головному мозку тільки з ГАМК-Б-рецепторами, активуючи їх і стимулюючи таким чином ГАМКергічну медіацію. Відомо, що ГАМК-Б-рецептори опосередковують «тривалі» ГАМК-залежні реакції у ЦНС (на відміну від «швидкого» компонента, що визначається активацією ГАМК-А-рецепторів), що запускають складні процеси взаємодії різних нейромедіаторних систем (зокрема, ГАМК та холінергічної), безпосередньо, що беруть участь у формуванні різних типів пам'яті. Також, опосередкований через ГАМК і ще один важливий компонент дії фенібуту – активація синтезу ацетилхоліну (АХ), що регулюється в тому числі через ГАМКергічні інтернейрони [12, 13] (мал. 2).

Окрім того, одним з факторів, що обумовлюють унікальність дії фенібуту, є наявність в його молекулі бета-фенілетиламіна – речовини, що служить природним фізіологічним модулятором дофамінергічної



Мал. 2. Схематична діаграма складу, будови та місць зв'язування рецепторів ГАМК-Б для ГАМК та внутрішньоклітинних механізмів [12].

нейромедіації. Таким чином, з хімічної точки зору фенібут є похідним не тільки ГАМК, а й бета-фенілетиламіна – стимулятора центрів головного мозку. Зокрема, бета-фенілетиламін активує вивільнення і гальмує зворотнє захоплення дофаміну в синапсосомах і тим самим підсилює дофамінергічний вплив. В результаті фенібут, на відміну від інших нейротропних засобів, впливає на дофамінергічні процеси в мозку не шляхом штучної екзогенної стимуляції, а найбільш фізіологічним способом – через механізми ендогенної модуляції дофамінових D2-рецепторів, задіяних у регуляції когнітивної сфери.

Крім того, найважливішим компонентом когнітивної антиастенічної дії препарату Ноотрофен® є його антигіпоксичні властивості. Як відомо, порушення когнітивної сфери супроводжуються ослабленням енергозабезпечення нейронів внаслідок порушень утилізації кисню [4]. Препарат Ноотрофен® проявляє яскраво виражену антигіпоксичну дію, нормалізує співвідношення аеробних і анаеробних процесів та підвищує рівні макроергічних фосфатів в різних структурах ЦНС, що клінічно проявляється як в психоенергізуючій, так і в комплексній мнемотропній дії, а саме – в його сприятливому впливі на всі типи пам'яті і концентрацію уваги, підвищення фізичної і розумової працездатності. Фенібут, володіє унікальними механізмами дії і поєднаною ноотропною, анксиолітичною, вегетостабілізуючою, антиастенічною та анагетичною діями. У зв'язку з цим, він широко використовується в різних галузях медицини [13].

Прийом препарату призводить до ослаблення вираженості перцептивно-гностичних розладів, зниження стомлюваності, сприяє загальному підвищенню працездатності, а також покращує регіонарний мозковий кровотік. Нарешті, абсолютно винятковою властивістю для ноотропного препарату є аналгетичний ефект фенібуту, особливо якщо згадати про частоту і вираженість больового синдрому практично при всіх формах психосоматики, який, очевидно, реалізується через вплив на нейромедіаторні процеси, задіяні в проведенні больових імпульсів (активація ГАМК і опіатергічних систем в ЦНС, підвищення утворення енкефалінів, зниження активності структур таламуса – своєрідного підкіркового «колектора» больових відчуттів (спіноталамічні провідникові шляхи). Терапевтичний потенціал фенібуту проявляється в істотному підвищенні розумової і фізичної працездатності, перш за все на тлі симптомів фізичної і психічної астенії, зменшенні відчуттів напруги і страху, емоційної лабільності, вираженості симптомів фізичної і психічної астенії і в цілому підвищення інтересу до життя [14].

Метою нашого дослідження є комплексний аналіз ефективності та оцінка безпеки курсового прийому препарату Ноотрофен®, виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «ФарКоС», у пацієнтів з ДЕ та цукровим діабетом 2 типу (ЦД) в якості ад'ювантного препарату до базової терапії, яка використовується в Україні відповідно до стандартів ведення пацієнтів з даною патологією за схемою: по 1 табл. (250 мг) 2 рази на день протягом місяця.

Матеріали та методи. Дане клінічне дослідження проводилося як наглядове (неінтервенційне), відкрите, контрольоване, рандомізоване, проспективне дослідження, в якому препарат Ноотрофен® призначався відповідно до зареєстрованих показань. У дослідженні не проводилися додаткові моніторингові процедури, а обстеження пацієнтів виконувалося в рамках звичайної рутинної медичної практики. У дослідженні взяли участь 50 пацієнтів (середній вік = $53,9 \pm 9,03$ роки, 5 чоловіків, 45 жінок), які отримували лікування в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з приводу цукрового діабету 2 типу в стані субкомпенсації з ДЕ. Діагноз ДЕ формулювався відповідно до класифікації атеросклерозу Всесвітньої організації охорони здоров'я від 2015 року та підтверджувався даними лабораторних та інструментальних досліджень (ліпідограма, ультразвукова доплерографія церебральних артерій).

У дослідженні брали участь пацієнти, які відповідають таким

критеріям включення: чоловіки і жінки у віці від 30 до 70 років з діагнозом дисциркуляторна енцефалопатія I - II стадії. Дослідження передбачало 2 візити пацієнта до лікаря (табл. 1).

Дизайн дослідження

Таблиця 1

Візит 1 (обов'язковий)	Період скринінгу (до початку терапії)	<ul style="list-style-type: none"> - Підписання інформованої згоди пацієнтом. - Проведення необхідних лабораторних методів дослідження. - Включення пацієнта в КД. - Проведення нейропсихологічного тестування. - Проведення ЕКГ з аналізом ВРС. - Проведення дуплексного сканування судин голови та ший. - Призначення ЛЗ Ноотрофен® в таблетках (по 1 табл. 2 рази в день).
Візит 2 (обов'язковий)	Період лікування (через 30 днів після початку прийому ЛЗ Ноотрофен®)	<ul style="list-style-type: none"> - Оцінка безпеки та переносимості терапії ЛЗ Ноотрофен®. - Проведення необхідних лабораторних методів дослідження. - Проведення нейропсихологічного тестування. - Проведення ЕКГ з аналізом ВРС. - Проведення дуплексного сканування судин голови та ший.

Оцінка лікарем-дослідником ефективності лікування пацієнтів, які отримували ЛЗ Ноотрофен® проводилася згідно з даними, отриманими з «Щоденника пацієнта». Основними клінічними проявами, які бралися до уваги були порушення уваги, пам'яті, емоційна лабільність, відчуття тривоги, порушення сну, загальна слабкість, зниження працездатності.

Переносимість терапії препаратом Ноотрофен® оцінювалася на підставі суб'єктивних даних, що повідомлялися пацієнтом і об'єктивних даних, отриманих дослідником у процесі лікування. Враховувалася динаміка інструментальних показників, а також частота виникнення і характер побічних реакцій.

Пацієнти, які взяли участь у дослідженні, розподілялися методом рандомізації на 2 групи по 25 людей, препарат призначали за наступною схемою:

I група - контрольна;

II група - по 1 табл. 2 рази на добу протягом 4 тижнів;

Пацієнтам, які беруть участь в дослідженні, дозволялося приймати препарати, що постійно використовувалися для лікування супутніх захворювань у незмінній дозі.

При оцінці стану кровообігу в артеріях Віллізієвого кола за допомогою транскраніального дуплексного сканування враховувалися

наступні параметри: варіанти анатомічної будови артерій; частота оклюзійних уражень артерій; функціональний стан артерій і ступінь перебудови гемодинаміки в артеріях Віллівського кола на стороні інфаркту і протилежному боці.

Нейропсихологічне тестування. Когнітивні порушення оцінювалися за допомогою шкали Mini-mental state examination (MMSE) і Монреальської шкали когнітивної оцінки (MoCA). За шкалою MMSE, що складається з 6 пунктів, оцінювали орієнтацію у часі і місці, концентрацію уваги і рахунок, сприйняття, пам'ять, мовні функції. Відсутність когнітивного дефіциту відповідало 30 балам, легкі когнітивні порушення – 27-26 балів, помірні когнітивні порушення - 25-24 балів, деменція легкого ступеня – 23-20 балів, деменція помірного ступеня – 19-11 балів, важка деменція – 10 балів і менше.

За допомогою MoCA оцінювали увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок і орієнтацію. Час для проведення тесту MoCA становило 10 хвилин, відсутність когнітивних порушень оцінювали в 26 балів і більше [15].

Виявлення психоемоційних порушень проводили з використанням шкали тривоги та депресії HADS.

Для найбільш загального уявлення про наявність у пацієнтів тривожно-депресивних станів використовується госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS), яка була розроблена A.S. Zigmond і R.P. Snaith в 1983 р. для виявлення та оцінки важкості тривоги та депресії. Переваги даної шкали полягають в простоті застосування і опрацюванні отриманих даних. Заповнення даної шкали не потребує тривалого часу і не викликає труднощів у пацієнтів. Відповідаючи на запитання шкали HADS, пацієнт обирає ту відповідь, яка найкраще характеризує його стан на даний момент. Дана шкала складається із 14 тверджень, із двох частин: I частина – оцінка рівня тривоги, II частина – оцінка рівня депресії. Для інтерпретації оцінюються бали по кожній частині окремо. Сума балів від 0 до 7 свідчить про відсутність ознак тривоги/депресії, 8-10 балів – свідчить про субклінічне вираження тривоги/депресії та 11 і більше балів – клінічно виражена тривога/депресія [16, 17].

Суть методики Шульте полягає в тому, що пацієнту по черзі представляються 5 таблиць з цифрами від 1 до 25, розташованими у випадковому порядку. Пацієнт повинен показати і назвати всі цифри в послідовності від 1 до 25. При цьому реєструється час, витрачений на кожну таблицю. Час виконання завдання, завдяки спеціальній таблиці з урахуванням віку пацієнта, переводилося у шкальну оцінку в балах: від

1 до 5. Чим менше часу було витрачено пацієнтом на виконання завдання, тим вища бальна оцінка і відповідно - обсяг уваги. За результатами всіх таблиць будується «крива виснаження (втомлюваності)», яка відображає стійкість уваги і працездатність у динаміці. Також, оцінювалися такі показники (по А.Ю. Козиреві): ефективність роботи (ЕР). ЕР розраховується як середнє арифметичне балів по кожній таблиці. При ЕР 3 і вище увага була розцінена як достатня, при ЕР нижче 3 – недостатня [5].

У методиці Лурії пацієнту зачитували ряд із 10 простих слів. По закінченню зачитування запитували слова, які запам'яталися з подальшою їх фіксацією у протоколі. Після фіксації даних у протокол дослідження повторюється без інструкцій. Матеріал пред'являвся 4 рази поспіль, п'ятий раз пацієнт був опитаний через 10 хвилин, після чого слова повторювалися знову. Шосте опитування було здійснено через годину [5].

Статистичний аналіз проводився за допомогою непараметричних методів (критерій Манна - Уїтні). Результати представлені у вигляді медіани і 25%, 75% квантилей.

Результати:

Відповідно до прийнятих критеріїв нами проведена оцінка ефективності комплексного лікування пацієнтів з ДЕ і ЦД 2 типу. Аналізовані групи були порівнянні за віком, статтю та рівнями систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), пульсового АТ (ПАТ).

Аналіз отриманих даних показав, що у більшості пацієнтів, зокрема у 84% хворих, ефективність комплексної терапії з застосуванням препарату Ноотрофен® була оцінена як «висока» і тільки у 8 (16%) хворих – як «помірна». Випадків відсутності чи низької ефективності комплексної терапії з застосуванням препарату у даному дослідженні зафіксовано не було (табл. 4).

**Оцінка ефективності терапії препаратом
Ноотрофен® у пацієнтів з ДЕ і ЦД 2 (абс, %)**

Таблиця 4

Ефективність терапії	Кількість хворих (n = 50)	
	абс.	%
Висока	42,00	84,00
Помірна	8,00	16,00
Низька	-	-
Відсутність	-	-

Аналогічно, в порівнянні з прийнятими критеріями нами була проведена оцінка переносимості комплексного лікування препаратом Ноотрофен® пацієнтів з ДЕ і ЦД 2 (табл. 5). Аналіз отриманих даних показав, що у всіх пацієнтів даної вибірки (100%) переносимість комплексної терапії з застосуванням препарату Ноотрофен® була оцінена як «добра».

Оцінка переносимості терапії препаратом Ноотрофен® (абс., %)

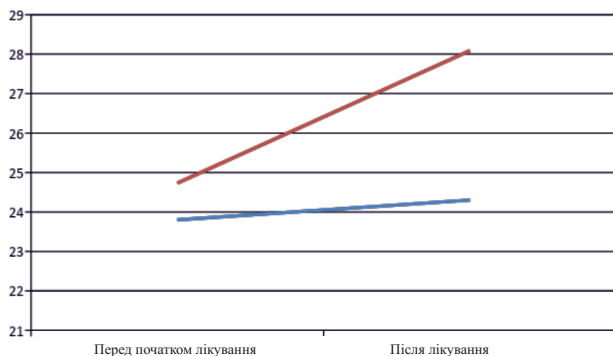
Таблиця 5

Переносимість терапії	Кількість хворих (n = 50)	
	абс.	%
Хороша	50,00	100,00
Задовільна	0	0
Незадовільна	0	0

Нами була проведена оцінка безпечності комплексного лікування пацієнтів. Аналіз отриманих даних показав, що у всіх пацієнтів даної вибірки протягом усього періоду комплексної терапії виникла у 1 пацієнта 1 побічна реакція (алергічна: поява поодиноких папул на шкірі правої руки), що свідчить про безпечність даного лікарського засобу.

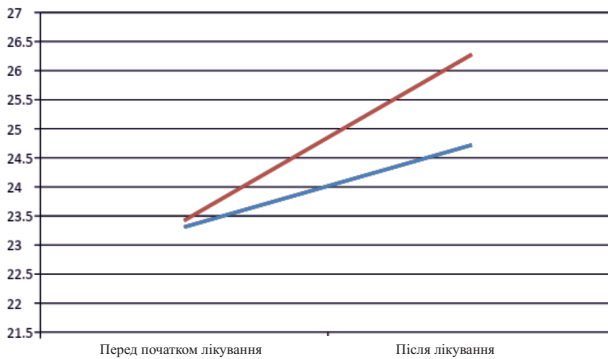
Для психометричної діагностики порушень когнітивних функцій існує велика кількість різноманітних тестів. Методики MMSE і МоСА широко застосовуються в більшості сучасних епідеміологічних та клінічних досліджень для скринінгу та оцінки когнітивних порушень, що підтверджує їх валідність і придатність.

Так, у хворих з ДЕ та ЦД 2 на тлі курсового застосування препарату Ноотрофен® статистично значуще збільшувалася кількість балів за шкалою MMSE та МоСА порівняно з контрольною групою (мал. 3, 4).



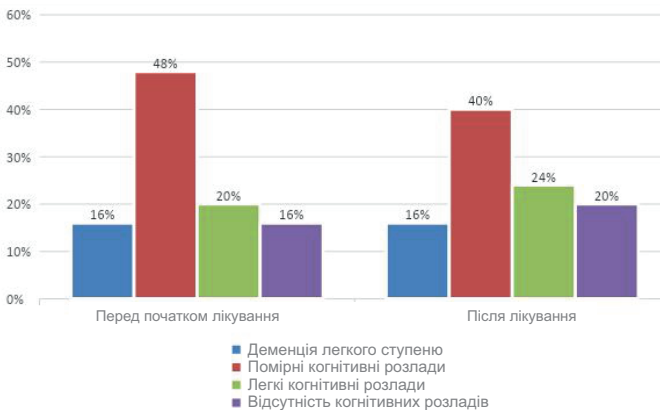
Примітка: * – різниця вірогідна ($p < 0,05$) (для мал. 3, 4, 5, 6).

Мал. 3. Зміна показників шкали MMSE (бали) у хворих обох груп під впливом терапії препаратом Ноотрофен®.

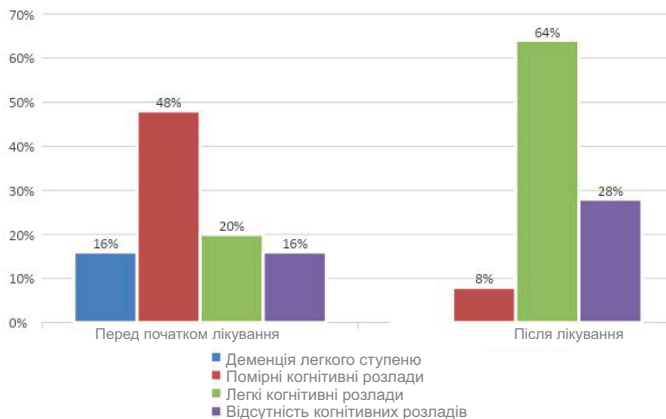


Мал. 4. Зміна показників шкали MoCA (бали) у хворих обох груп під впливом терапії препаратом Ноотрофен®.

Нами була проведена оцінка відносно кількості пацієнтів з різними когнітивними розладами за шкалою MMSE. Так, у дослідженні прийняли участь пацієнти, які мали на момент включення деменцію легкого ступеню (16% пацієнтів), помірні когнітивні розлади (48% пацієнтів), легкі когнітивні розлади (20% пацієнтів) та відсутність будь-яких когнітивних порушень (16%). Необхідно підкреслити, що статистично значущої різниці у 1 групі за місяць не встановлено, проте у 2 групі після лікування препаратом Ноотрофен® кількість хворих з деменцією легкого ступеню зменшилася до 0, а з помірними когнітивними розладами зменшилася у 5 разів. Кількість хворих з легкими когнітивними розладами збільшилася майже у 3 рази, певною мірою за рахунок зменшення хворих в інших, більш «тяжких», групах (мал. 5, 6).

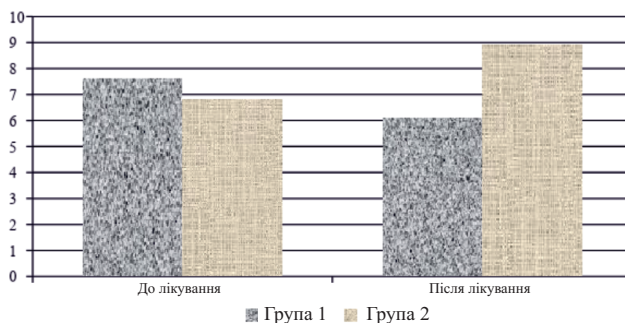


Мал. 5. Зміни відносної кількості пацієнтів із різним рівнем когнітивних порушень у контрольній групі за шкалою MMSE (%)

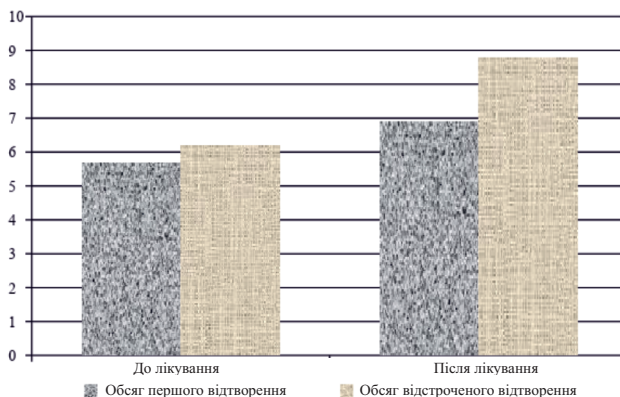


Мал. 6. Зміни відносної кількості пацієнтів із різним рівнем когнітивних порушень після лікування препаратом Ноотрофен® за шкалою MMSE (%).

Нами також встановлено, що під впливом препарату Ноотрофен® поліпшилася пам'ять, зокрема короткочасна, що визначали за тестом Лурія (мал. 7, 8).



Мал. 7. Зміни показників тесту Лурія в хворих із ДЕ та ЦД2 під впливом терапії препаратом Ноотрофен® та в контрольній групі.



Мал.8. Зміни показників тесту Лурія вхворих 2 групи під впливом терапії препаратом Ноотрофен®.

Враховуючи тісний зв'язок когнітивного дефіциту з розвитком депресії/тривоги, усім пацієнтам було запропоновано заповнити шкалу HADS, за якою визначали наявність тривоги або депресії. Результати наведено в табл. 6.

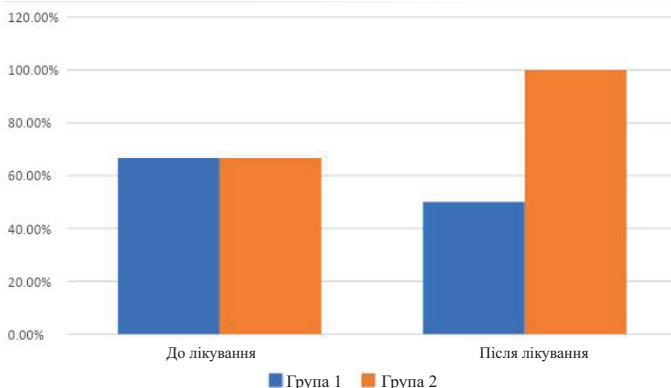
Зміни балів за рівнем тривоги та депресії за шкалою HADS пацієнтів із ДЕ та ЦД2 на тлі терапії препаратом Ноотрофен® та у контрольній групі

Таблиця 6

Групи пацієнтів та бали по шкалі HADS		Перед початком лікування	Після лікування
HADS тривога, бали	Група 1	9,20±2,25	9,20±2,25
	Група 2	9,82±1,69	9,82±1,69
HADS депресія, бали	Група 1	7,80±1,66	7,80±1,66
	Група 2	7,64±2,16	7,64±2,16

Встановлено, що у хворих з ДЕ та ЦД2 після лікування препаратом Ноотрофен® статистично значимо зменшилася кількість балів за шкалою HADS (частина Тривога).

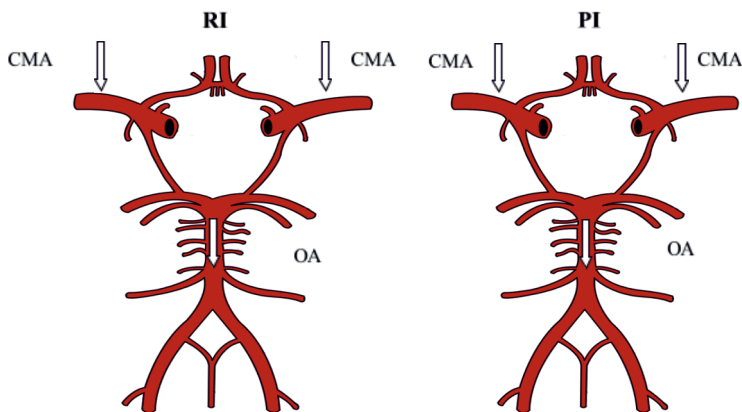
Оцінка уваги проводилася за допомогою таблиць Шульте. Ця методика дозволяє визначити загальний рівень уваги, а також швидкість його переключення, стійкість і виснаженість. Рівень уваги пацієнтів, які набрали 3-5 балів, розцінювався як достатній, 1-2 балів – недостатній. При порівнянні середніх значень EP, який відображає загальний рівень уваги, статистично значимих відмінностей в обох групах не встановлено, між тим кількість пацієнтів (%) з достатнім рівнем уваги після лікування курсом препаратом Ноотрофен® статистично значимо збільшилася (мал. 9).



Мал. 9. Зміни відносної кількості пацієнтів із достатнім рівнем уваги у двох групах (%).

Таким чином, в результаті аналізу показників нейропсихологічного тестування встановлено, що після лікування препаратом Ноотрофен® поліпшуються когнітивні функції, покращується пам'ять та увага, а також знижується рівень тривоги.

Враховуючи тісний зв'язок даних показників із церебрального кровотоку, нами були також досліджені його властивості. Відзначено, що у хворих на ДЕ з ЦД2 під впливом препарату Ноотрофен® статистично значимо ЛСШК не змінилася за 1 місяць лікування, але зменшився індекс RI – індекс периферичного опору (індекс Пурселя) в обох середніх мозкових артеріях (СМА), який характеризує стан периферичного опору, та поліпшився індекс PI – індекс пульсативності (індекс Гослінга) в обох СМА та в основній артерії (ОА) (мал. 10).



Мал. 10. Схема змін RI та PI в судинах каротидного та вертебро-базиллярного басейнів через 1 місяць лікування

Отже, Ноотрофен® хоча й не належить до вазоактивних препаратів, але поліпшує показники мозкового кровообігу – ймовірно, за рахунок нейрометаболічної дії.

Для оцінки впливу препарату Ноотрофен® на вегетативний статус проаналізовано характеристики ВРС перед початком і після застосування даного препарату, адже відомо, що одним із найбільш інформативних методів оцінки вегетативного статусу є саме дослідження ВРС. Порушення ВРС можуть розглядатися як предиктори серцево-судинних ускладнень. Для оцінки вегетативного балансу розраховували часові та спектральні показники ВРС.

За результатами аналізу вихідних даних до лікування фенібутром

у обох групах хворих не було відмінностей між показниками ВРС. Після лікування було отримано наступні відмінності: по-перше, зниження потужності низькочастотних коливань, які відображають симпатичну активність вегетативної нервової системи; по-друге, знизився коефіцієнт ексцесивності, SDNN та Pnn 50%. Дані зміни ВРС відображають гармонізацію симпато-парасимпатичного балансу вегетативної нервової системи в даній категорії хворих після лікування препаратом Ноотрофен®.

Результати нашого дослідження узгоджуються з висновками авторів попередніх досліджень та доповнюють їх. Так, нами було встановлено, що фенібут у дозі 250 мг 2 рази на добу у пацієнтів з ЦА та ЦД2 поліпшує когнітивні функції, пам'ять, увагу, знижує рівень тривоги, гармонізує стан вегетативної нервової системи та, ймовірно, за рахунок нейрометаболічної дії покращує показники мозкового кровообігу.

Висновки:

1. У пацієнтів з ЦА та ЦД під впливом курсового лікування препаратом Ноотрофен® **активізуються когнітивні функції (підвищується рівень уваги, покращується пам'ять) і поліпшується емоційна сфера (знижується рівень тривоги).**
2. Під впливом курсового лікування препаратом Ноотрофен® у пацієнтів з ЦА і ЦД2 відбувається відносна вазоактивна дія на церебральну гемодинаміку – **знижується периферичний опір в окремих судинах каротидного і вертебро-базиллярного басейнів.**
3. За даними спектрального та часового аналізу варіабельності ритму серця препарат Ноотрофен® **гармонізує симпато-парасимпатичний баланс у пацієнтів з ЦА і ЦД2.**
4. Позитивний вплив препарату Ноотрофен® на нейропсихологічні функції, церебральний кровоток і варіабельність ритму серця дає підґрунтя **рекомендувати даний препарат у схему комплексного лікування хворих з ЦА і ЦД2.**

Література

1. Коваленко, О.Є., & Литвин, О.В. (2020). Хронічна ішемія головного мозку як одна з найпоширеніших патологій в практиці сімейного лікаря та невролога. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», (18(487)), 32-33.
2. Насонова, Т.И. (2015). Дифференциально-диагностические критерии начальных церебро-васкулярных нарушений у больных с метаболическим синдромом. *Международный неврологический журнал* (3 (73)).
3. Бурчинский, С.Г., & Демченко, Е.В. (2016). Инновации в стратегии фармакотерапии ранних стадий когнитивных расстройств. *Международный неврологический журнал*, (6 (84)).
4. Filip, M., & Frankowska, M. (2008). GABA(B) receptors in drug addiction. *Pharmacological reports* : PR, 60 6, 755-70.
5. Н.Ю. Ефимова, В.И. Чернов, И.Ю. Ефимова, Ю.Б. Лишманов Когнитивная дисфункция при метаб. болическом синдроме. Томск: СТТ, 2013. 116с.
6. Евтушенко С.К., & Дюба Д.Ш. (2013). Лечение и профилактика когнитивных нарушений у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. *Международный неврологический журнал*, (4 (58)), 67-70.
7. Шахпаронова, Н.В., & Кадыков, А.С. (2013). Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторные энцефалопатии), (3-2), 74-81.
8. Бурчинский, С.Г., & Демченко, Е.В. (2016). Инновации в стратегии фармакотерапии ранних стадий когнитивных расстройств. *Міжнародний неврологічний журнал*, (6(84)), 137-142.
9. Перфилова, В.Н., & Тюренков, И.Н. (2005). Роль ГАМК-ергической системы в ограничении стрессорного повреждения миокарда. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 4 (1), 21-26.
10. Пулик, О.Р (2015). Використання препарату фенібут у пацієнтів з післяінсультними когнітивними порушеннями. *Сімейна медицини*, (5 (61)), 143-146.
11. Л.А. Дзяк, Е.В. Мизякина, В.М. Сук. Новые возможности коррекции когнитивного дефицита при дисциркуляторной энцефалопатии, обусловленной атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины» 2017.
12. Fernandes Gomes, F Isaac & Brito, Maria Gerusa & Bezerra, Mirna & Chaves, Hellíada. (2019). GABAergic transmission and modulation of anxiety: A review on molecular aspects. *Brazilian Journal of Biological Sciences*. 6. 9-16. 10.21472/bjbs.061202.
13. Бурчинский, С.Г., & Демченко Е.В. (2016). Инновации в стратегии фармакотерапии ранних стадий когнитивных расстройств. *Міжнародний неврологічний журнал*, (6(84)), 137-142.
14. Бурчинський, С.Г. (2019). Коррекция расстройств адаптации при психосоматической патологии: проблема и пути ее решения. *Міжнародний неврологічний журнал*, (3(105)), 58-64.
15. Кондратюк, В.Є., Черська, М.С., & Гурьянов, В.Г. (2020). Роль довжини теломер у прогнозуванні когнітивних порушень у пацієнтів з церебральним атеросклерозом та цукровим діабетом. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*, (4(72)), 28-36.
16. Подзолков, А.В, & Фадеев, В.В. (2010). Высоко и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом. *Клин. и экспериментал. тиреолог.*, (6(4)), 58-68.
17. Kukharchuk, Kh.M. (2018). Rating psychoemotional sphere and quality of life in patients with subclinical hypothyroidism. *Health of Society*, (7(3)), 150-4.

