

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.5

Ефективність застосування амінофенілмасляної кислоти в лікуванні хронічної судинної патології головного мозку в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

М.Д. Тронько¹,
М.С. Черська¹,
О.А. Гайова¹,
Х.М. Кухарчук¹,
В.Г. Гур'янов²,
Г.М. Амєтова¹

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. Церебральний атеросклероз (ЦА) — дисфункція мозку, що виникає внаслідок дифузного і/або дрібно-вогнищевого пошкодження мозкової тканини в умовах недостатності церебрального кровопостачання і повільно прогресує протягом тривалого часу. **Метою** нашого дослідження є комплексний аналіз ефективності та оцінка безпеки курсового приймання амінофенілмасляної кислоти (АФМК) у пацієнтів із ЦА і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) як ад'ювантного до базової терапії, який використовується в Україні відповідно до стандартів ведення пацієнтів із цією патологією за схемою: по 1 табл. (250 мг) 2 рази на день протягом місяця. Це клінічне дослідження проводилося як наглядове (неінтервенційне), відкрите, контрольоване, рандомізоване, проспективне дослідження, в якому АФМК призначалася відповідно до зареєстрованих показань. У дослідженні взяли участь 26 пацієнтів (середній вік становив 43 ± 6 років) — 5 чоловіків та 21 жінка, які отримували лікування в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з приводу ЦД2 в стадії субкомпенсації, який супроводжувався ЦА. Встановлено, що в пацієнтів із ЦА і ЦД2 під впливом курсового лікування АФМК активізуються когнітивні функції (підвищується рівень уваги та покращується пам'ять), поліпшується емоційна сфера (знижується рівень тривоги) і спостерігається відносна вазоактивна дія на церебральну гемодинаміку (знижується периферичний опір в окремих судинах каротидного і вертебро-базиллярного басейнів). За даними спектрального та часового аналізу варіабельності ритму серця (ВРС) АФМК гармонізує симпато-парасимпатичний баланс у пацієнтів із ЦА і ЦД2. Позитивний вплив АФМК на нейропсихологічні функції, церебральний кровотік і ВРС дає підґрунтя рекомендувати цей препарат у схему комплексного лікування пацієнтів із ЦА і ЦД2.

Ключові слова: церебральний атеросклероз, цукровий діабет 2-го типу, амінофенілмасляна кислота, церебральний кровотік, варіабельність ритму серця.

© М.Д. Тронько, М.С. Черська, О.А. Гайова, Х.М. Кухарчук, В.Г. Гур'янов,
Г.М. Амєтова

Оригінальні дослідження

Хронічна недостатність мозкового кровообігу — дисфункція мозку, що виникає внаслідок дифузного і/або дрібно-вогнищевого пошкодження мозкової тканини в умовах недостатності церебрального кровопостачання і повільно прогресує протягом тривалого часу. В Україні та інших країнах пострадянського простору хронічна недостатність мозкового кровообігу відома більше під терміном «дисциркуляторна енцефалопатія», який у 70-х роках минулого століття був запропонований неврологами Е.В. Шмідтом і Г.А. Максудовим для позначення хронічної недостатності мозкового кровообігу, що прогресує [1]. За кордоном цей термін не використовують. Завдяки розвитку ангіоневрології, впровадження в практику таких методів нейровізуалізації, як комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, стало можливим прижиттєве дослідження мозку.

Найбільш частою причиною ураження судин мозку є ЦА, як генералізований процес, що прогресує, з частим тромботичним та оклюзійним ураженнями, що приводять до ішемічного інсульту [2].

У патогенезі хронічної недостатності мозкового кровообігу виділяють 2 основних варіанти залежно від характеру пошкодження та переважної локалізації [3]. Перший варіант дисциркуляторної енцефалопатії — лейкоенцефалопатичний, або субкортикальний бісвангерівський, для якого характерне дифузне двостороннє ураження білої речовини; другий варіант — лакунарний, з наявністю множинних лакунарних вогнищ. Однак на практиці зустрічаються й змішані варіанти.

Окрім ішемії, важливу роль у розвитку множинних дрібних інфарктів і кіст на тлі дифузного ураження білої речовини відіграють повторні епізоди церебральних гіпертонічних кризів. При гіпертонічній ангіоенцефалопатії лакуни можуть бути виявлені в білій речовині лобової та тім'яної часток, шкаралупі, мосту, таламусі та хвостатому ядрі. На фоні оклюзії дрібних судин мозку найчастіше зустрічається лакунарний варіант.

Провідну роль у патогенезі дифузного ураження білої речовини відіграють повторні епізоди падіння системної гемодинаміки — гіпотензії. Причиною низького артеріального тиску (АТ) можуть бути неадекватна

антигіпертензивна терапія, зниження серцевого викиду, надсадний кашель, оперативні втручання або ортостатична артеріальна гіпотензія внаслідок вегетативно-судинної недостатності. Навіть незначне зниження АТ може призвести до ішемії в кінцевих зонах суміжного кровопостачання. Такі зони часто бувають клінічно «німими» навіть при розвитку інфарктів, що приводить у результаті до формування мультиінфарктного стану.

Механізми компенсації в умовах хронічної гіпоперфузії можуть виснажуватися, тому енергетичне забезпечення мозку стає недостатнім. У результаті розвиваються функціональні розлади, а згодом і необоротне морфологічне пошкодження. При хронічній гіпоперфузії мозку спостерігається уповільнення швидкості кровотоку в судинах мозку, зменшення вмісту кисню та глюкози в крові, оксидантний стрес, зрушення метаболізму глюкози в сторону анаеробного гліколізу, лактатацидоз, гіперосмолярність, капілярний стаз, схильність до тромбоутворення, деполяризація клітинних мембран, активація мікроглії, що починає синтезувати нейротоксини та поряд з іншими патофізіологічними процесами приводить до загибелі клітин. Гранулярну атрофію коркових відділів часто виявляють у пацієнтів із церебральною мікроангіопатією.

Мультифокальний патологічний стан мозку приводить до порушення зв'язків між корковими й підкорковими структурами та до формування так званих синдромів роз'єднання. Зниження швидкості мозкового кровотоку в поєднанні з гіпоксією спричинює розвиток енергетичного дефіциту та оксидантного стресу. Останній є одним з основних механізмів пошкодження клітин при ішемії мозку. На фоні ішемії в результаті розвитку цитотоксичної гіпоксії активується патологічний шлях утилізації кисню з утворенням вільних радикалів, які своєю чергою вражають клітинні мембрани та приводять до мітохондріальної дисфункції.

У пацієнтів із хронічною недостатністю мозкового кровообігу спостерігаються порушення в емоційній сфері, поліморфні рухові розлади, зниження пам'яті та здатності до навчання. Надалі це приводить до значного обмеження можливостей соціальної адаптації пацієнта. Враховуючи вище викладене виникає гостра потреба в проведенні ранньої діагностики

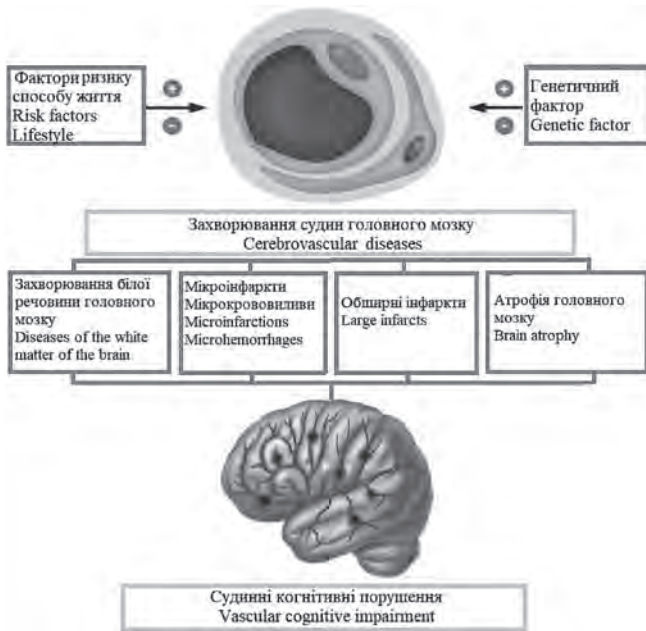


Рис. 1. Васкулярні когнітивні порушення та деменція [4].

Fig. 1. Vascular cognitive disorders and dementia [4].

захворювання ще до того, як сформується виражений неврологічний дефіцит [4] (**рис. 1**).

Діагностика хронічної ішемії мозку включає аналіз анамнестичних даних, неврологічних і нейропсихологічних симптомів, детальне кардіологічне дослідження зі застосуванням електрокардіографії, ехокардіографії, холтеровського моніторингу; виключення соматичної патології, а також параклінічні методи: магнітно-резонансну томографію або комп'ютерну томографію головного мозку, ультразвукову доплерографію, дуплексне ультразвукове сканування, транскраніальну доплерографію, визначення реологічних і коагуляційних характеристик крові, а також визначення вмісту загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності та глюкози.

Підтвердженням діагнозу хронічної ішемії мозку за даними магнітно-резонансної томографії або комп'ютерної томографії є ознаки лейкоареоза, лакунарних і більших ішемічних вогнищ, атрофічних коркових процесів і розширення шлуночків мозку [5]. Магнітно-резонансна томографія, особливо проведена в T2-режимі, є більш чутливим методом діагностики дифузних і вогнищевих змін у півкулях головного мозку, особливо, при стовбуровій локалізації процесу.

Велика увага приділяється вивченню патофізіологічних та патогенетичних механізмів, що пояснюють виникнення тривожно-депресивних розладів у пацієнтів із хронічною ішемією мозку. Однією з головних причин виникнення подібних розладів у пацієнтів із хронічною ішемією мозку є порушення гемодинаміки [6]. Інший механізм пов'язаний із наростанням вісцероендокринних і обмінних зрушень із протилежною зміною вегетативної спрямованості (ваготонія-симпатикотонія). Патогенетично дані порушення пов'язані не лише з функціональним дефіцитом серотонінергічної системи та складної дисрегуляції норадренергічної системи, але і з первинним атеросклеротичним, стенозуювальним і оклюзійним процесами в мозкових і магістральних судинах ший.

Фармакотерапія таких пацієнтів спрямована на [7]:

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

З огляду на те, що більша частина пацієнтів із ЦА — це особи похилого та старечого віку, необхідно проводити адекватну терапію супутніх соматичних захворювань, що має суттєвий вплив на їх нервово-психічний статус. У цій ситуації особливу увагу слід звернути на АФМК, яка має досить своєрідну дію на гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК) — вона зв'язується в головному мозку тільки з ГАМК(Б)-рецепторами, активує їх і, таким чином, стимулює ГАМКергічну медіацію.

Відомо, що ГАМК(Б)-рецептори опосередковують «тривалі» ГАМК-залежні реакції в центральній нервовій системі (на відміну від «швидкого» компонента, що визначається активацією ГАМК(А)-рецепторів), запускають складні процеси взаємодії різних нейромедіаторних систем (зокрема, ГАМК та холінергічної), що беруть участь у формуванні різних типів пам'яті. Також, через ГАМК опосередкований ще один важливий компонент дії АФМК — активація синтезу ацетилхоліну, що регулюється в тому числі через ГАМКергічні інтернейрони [4, 8] (**рис. 2**).

Оригінальні дослідження

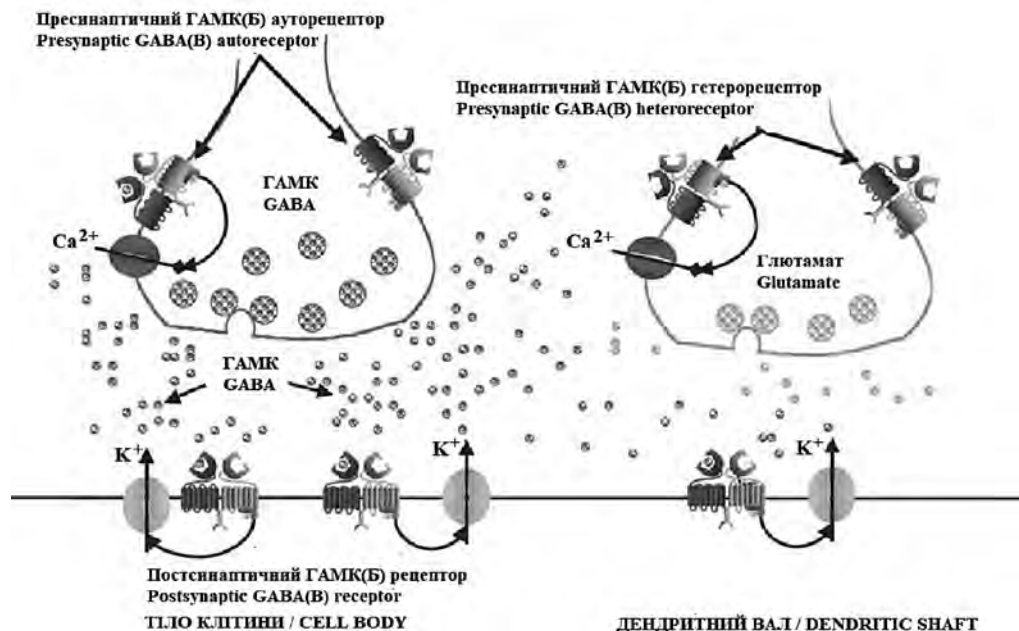


Рис. 2. Локалізація ГАМК(Б) рецепторів відносно синаптичних ділянок [4].

Fig. 2. Localization of gamma amino butyric acid B receptors with regard to synaptic sites [4].

Унікальність АФМК пояснюється наявністю в її молекулі бета-фенілетиламіна — речовини, що служить природним фізіологічним модулятором дофамінергічної нейромедіації [9]. Таким чином, з хімічної точки зору АФМК є похідною не тільки ГАМК, а й бета-фенілетиламіна — стимулятора центрів головного мозку. Бета-фенілетиламін активує вивільнення дофаміну в синапсах і гальмує його зворотне захоплення — тим самим підсилює дофамінергічний вплив. У результаті АФМК, 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 D_2 -рецепторів, долучених до регуляції когнітивної сфери.

Найважливішим компонентом когнітивної антиастенічної дії АФМК є її антигіпоксичні властивості. Як відомо, порушення когнітивної сфери супроводжуються ослабленням енергозабезпечення нейронів внаслідок порушень утилізації кисню. АФМК проявляє яскраво виражену антигіпоксичну дію, нормалізує співвідношення аеробних й анаеробних процесів і підвищує рівні макроергічних фосфатів у різних структурах центральної нервової системи, що клінічно проявляється як у психоенергизуючій, так і в комплексній

мнемотропній дії, а саме — в її сприятливому впливі на всі типи пам'яті та концентрацію уваги, підвищення фізичної й розумової працездатності. АФМК володіє унікальними механізмами дії та поєднаною ноотропною, анксиолітичною, вегетостабілізуючою, антиастенічною та анальгетичною діями. У зв'язку з цим, вона широко використовується в різних галузях медицини [8].

Приймання препарату приводить до ослаблення вираженості перцептивно-гностичних розладів, зниження стомлюваності, сприяє загальному підвищенню працездатності, а також покращує регіонарний мозковий кровотік [9]. Нарешті, абсолютно винятковою властивістю для ноотропного препарату є анальгетичний ефект АФМК, особливо якщо згадати про частоту і вираженість больового синдрому практично при всіх формах психосоматики, який, очевидно, реалізується через вплив на нейромедіаторні процеси, долучені до проведення больових імпульсів (активація ГАМК і опіатергічних систем у центральній нервовій системі, підвищення утворення енкефалінів, зниження активності структур таламуса — своєрідного підкіркового «колектора» больових відчуттів (спіноталамічні провідникові шляхи)). Терапевтичний потенціал АФМК 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 й психічної астенії та, у цілому, у підвищенні інтересу до життя.

Мета роботи — комплексний аналіз ефективності та оцінка безпеки курсового приймання АФМК у пацієнтів із ЦА і ЦД2 як ад'ювантного до базової терапії, яка використовується в Україні відповідно до стандартів ведення пацієнтів із цією патологією за схемою: по 1 табл. (250 мг) 2 рази на день протягом місяця.

Матеріал і методи

Це клінічне дослідження проводилося як наглядове (не інтервенційне), відкрите, контрольоване, рандомізоване, проспективне дослідження, в якому АФМК 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 26 пацієнтів (середній вік становив 43 ± 6 роки) — 5 чоловіків та 21 жінка, які отримували лікування в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з приводу ЦД2 в стадії субкомпенсації, який супроводжувався ЦА. Діагноз «ЦА» формулювався відповідно до класифікації атеросклерозу Всесвітньої організації охорони здоров'я від 2015 р. та підтверджувався даними лабораторних та інструментальних досліджень (ліпідограма і ультразвукова доплерографія церебральних артерій).

Участь у дослідженні приймали пацієнти, які відповідають таким критеріям включення: чоловіки й жінки у віці від 30 до 70 рр. із діагнозом ЦА; які не отримують на поточний момент ніяких лікарських засобів, що входять до фармакотерапевтичної групи з кодом Анатомо-терапевтично-хімічної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я N06BX — психостимулювальні та ноотропні засоби, алкоголю, наркотиків; стан яких буде залишатися прогнозовано стабільним протягом усього періоду участі в дослідженні; готовність

і здатність виконувати вимоги протоколу дослідження; підписана інформована згода на участь у дослідженні; для жінок репродуктивного віку — негативний тест на вагітність і згода використовувати адекватні методи контрацепції протягом усього дослідження (може бути застосовано для жінок репродуктивного віку, які беруть участь у дослідженні, чоловіків та їх партнерок).

У дослідження не включали пацієнтів із нестабільною стенокардією, ревматичними вадами серця, усіма формами фібриляції передсердь, нескоригованим АТ > 160/90 мм рт. ст., зниженням фракції викиду < 40% за даними двомірної ехокардіографії, клінічно вираженою серцевою недостатністю, перенесеними інфарктом міокарда, інсультом і/або ревазуляризацією, значно вираженими порушеннями функції нирок і печінки, з наркотичною або алкогольною залежністю, перенесеними гострими запальними захворюваннями протягом попереднього місяця.

Дослідження передбачало 2 візити пацієнта до лікаря.

Оцінка лікарем-дослідником ефективності лікування пацієнтів, які отримували АФМК, проводилася на підставі суб'єктивних даних, що повідомлялися пацієнтом, показників інструментальних досліджень і об'єктивних даних, отриманих дослідником, а також даних «Щоденника пацієнта». Для оцінки динаміки зменшення частоти симптомів проводився аналіз змін їх частоти у відсотках щодо показника до лікування, взятому за 100%.

Також враховувалися частота виникнення і характер побічних реакцій. Надалі обчислювали відсоток пацієнтів, у яких переносимість лікування АФМК була оцінена як:

- «добра переносимість»;
- «задовільна переносимість»;
- «незадовільна переносимість».

Пацієнти, які взяли участь у дослідженні, були розподілені методом рандомізації на 2 групи по 13 осіб:

1 група — контрольна;

2 група — дослідна, в якій пацієнтам призначали АФМК по 1 табл. 2 рази на добу протягом 4 тижнів.

Пацієнтам, дозволялося приймати препарати, які вони постійно використовували для лікування супутніх захворювань у незмінній дозі.

Оригінальні дослідження

Для всіх пацієнтів проводилося:

- попередня оцінка відповідності критеріям включення/невключення;
- реєстрація демографічних даних;
- реєстрація інформації про історію хвороби та супутні захворювання;
- реєстрація інформації про приймання засобів супутньої терапії;
- об'єктивний огляд пацієнта, що включає аускультацию серця і легень, огляд шкіри і слизових, пальпацію живота, вимірювання частоти серцевих скорочень і АТ;
- неврологічне обстеження;
- оцінка суб'єктивних скарг;
- заповнення «Щоденника пацієнта» для оцінки можливих побічних проявів і/або побічних реакцій;
- визначення когнітивного статусу пацієнта за допомогою Короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-mental state examination, MMSE) та Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCA);
- визначення рівня тривоги та депресії за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS);
- оцінка розумової працездатності, яка визначається за допомогою таблиці Шульте;
- оцінка процесів запам'ятовування за допомогою методики запам'ятовування десяти слів за А.Р. Лурія;
- ультразвукова доплерографія судин голови й шиї – дослідження мозкового кровотоку екстра- та інтракраніальних відділів магістральних артерій голови та шиї на приладі «Aplio XG» («Toshiba», Японія);
- дослідження варіабельності ритму серця (BPC) на діагностичному комплексі «Cardio» (СТОВ «МЗС», Україна).

Дослідження BPC проводили з використанням статистичного аналізу тимчасової області та спектрального аналізу короткої (п'ятихвилинної) послідовності електрокардіографічних інтервалів R-R у стані спокою. Визначали наступні показники часового аналізу: стандартне відхилення інтервалів N-N і стандартне відхилення різниць тривалості сусідніх інтервалів R-R. При виконанні спектрального аналізу визначали: загальну потужність спектра ритму серця (TP, мс²), потужності

в діапазонах <0,04 Гц (VLF, мс²), 0,04-0,15 Гц (LF, мс²) і 0,15-0,40 Гц (HF, мс²), а також співвідношення LF/HF. Спектральні складові LF і HF аналізували як в абсолютних значеннях, так і в похідних від них нормалізованих одиницях (н.о.), які автоматично розраховувалися за формулами: $LF_n = LF / (TP - VLF) \times 100\%$ і $HF_n = HF / (TP - VLF) \times 100\%$. Також визначали структуру спектра у відсотковому співвідношенні складових: %VLF, %LF і %HF.

Пацієнтам проводилося комплексне дослідження, що включає дуплексне сканування магістральних артерій голови та шиї без попередньої підготовки пацієнта на приладі «Aplio XG» («Toshiba», Японія) лінійним датчиком, який працює в частотному діапазоні 7,0-10,0 МГц у положенні пацієнта лежачи на спині і сидячи.

Досліджувалися наступні гемодинамічні параметри: лінійна систолічна швидкість кровотоку, індекс пульсаційності, індекс периферичного опору. Індекс периферичного опору (індекс Пурселя) характеризує стан периферичного опору в досліджуваному судинному басейні [5]. В артеріях із низьким периферичним опором він являє собою відношення різниці максимальної (пікової) систолічної та максимальної кінцевої діастолічної швидкостей до максимальної (пікової) систолічної швидкості кровотоку. Цей показник характеризує стан опору кровотоку дистальніше місця вимірювання. Індекс пульсаційності (індекс Гослінга) в артеріях із низьким периферичним опором є відношенням різниці максимальних систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку до усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку і показує пружно-еластичні властивості артерій, із віком, як правило, має тенденцію до зниження.

При оцінці стану кровообігу в артеріях Вілізієвого кола за допомогою транскраніального дуплексного сканування враховувалися наступні параметри: варіанти анатомічної будови артерій; частота оклюзійного ураження артерій; функціональний стан артерій і ступінь перебудови гемодинаміки в артеріях Вілізієвого кола на стороні інфаркту і протилежному боці.

Нейропсихологічне тестування. Когнітивні порушення оцінювали за допомогою шкали MMSE і MoCA. За шкалою MMSE,

що складається з 6 пунктів, оцінювали орієнтацію в часі й місці, концентрацію уваги та рахунок, сприйняття, пам'ять і мовні функції [10]. Відсутність когнітивного дефіциту відповідала 30 балам, легкі когнітивні порушення — 27-26 балам, помірні когнітивні порушення — 25-24 балам, деменція легкого ступеня — 23-20 балам, деменція помірного ступеня — 19-11 балам і важка деменція — 10 балам і менше.

За допомогою МоСА оцінювали увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок і орієнтацію. Час для проведення тесту МоСА становило 10 хв, відсутність когнітивних порушень оцінювали у 26 балів і більше.

Для найбільш загального уявлення про наявність у пацієнтів тривожно-депресивних станів використовується HADS, яка була розроблена A.S. Zigmond і R.P. Snaith у 1983 р. для виявлення та оцінки важкості тривоги та депресії [11]. Переваги цієї шкали полягають у простоті застосування й опрацюванні отриманих даних. Заповнення 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 цей момент [12]. Ця шкала складається з 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 — про субклінічне вираження тривоги/депресії та 11 і більше балів — про клінічно виражену тривогу/депресію.

Суть методики Шульте полягає в тому, що пацієнту по черзі представляються 5 таблиць із цифрами від 1 до 25, розташованими у випадковому порядку [5]. Пацієнт повинен показати та 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, переводиться в шкальну оцінку в балах: від 1 до 5. Оцінюється такий показник (по А.Ю. Козиревій) як ефективність роботи, що розраховується як середнє арифметичних балів по кожній таблиці. При ефективності

роботи 3 і вище балів увага була розцінена як достатня, при показнику менше ніж 3 бали — як недостатня.

У методиці Лурії пацієнту зачитували ряд із 10 простих слів. По закінченню зачитування запитували слова, які запам'яталися з подальшою їх фіксацією в протоколі. Далі дослідження повторюється без інструкцій 4 рази поспіль, а п'ятий раз пацієнт був опитаний через 10 хв, після чого слова повторювалися знову; шосте опитування було здійснено через годину.

Статистичні методи. При аналізі результатів для кількісних показників проводилася перевірка розподілу на нормальність із використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для представлення даних у випадку нормального закону розподілу розраховано середнє значення показника (M) та стандартне його відхилення (SD), у випадку закону розподілу, відмінного від нормального медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII).

Для порівняння двох груп використано параметричний критерій Стьюдента або непараметричний критерій Манна-Уїтні. Для порівняння кількісних ознак до та після лікування використано критерій Стьюдента для пов'язаних вибірок або непараметричний критерій Вілкоксона. Для порівняння якісних ознак у двох групах використано критерій χ^2 квадрат.

До початку дослідження було отримано позитивне рішення Комісії з медичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та інформовані згоди від усіх обстежених.

Результати та обговорення

Відповідно до прийнятих критеріїв нами проведена оцінка ефективності комплексного лікування пацієнтів із ЦА і ЦД2. Аналізовані групи було порівнянно за віком, статтю та рівнями систолічного артеріального тиску (АТ), діастолічного АТ і пульсового АТ.

Аналіз отриманих даних показав, що у 20 пацієнтів (77%) ефективність комплексної терапії з застосуванням АФМК була оцінена як «висока» і тільки в 6 пацієнтів (23%) — як «помірна». Випадків відсутності чи низької ефективності комплексної терапії з застосуванням АФМК зафіксовано не було (**табл. 1**).

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Оцінка ефективності терапії АФМК у пацієнтів із ЦА і ЦД2

Table 1. Evaluation of the effectiveness of therapy with the γ -aminophenylbutyric acid (GABA) in patients with cerebral atherosclerosis (CA) and type 2 diabetes (T2D)

Ефективність терапії The effectiveness of therapy	Кількість пацієнтів Number of patients	
	абс. / abs.	%
Висока / High	20	76,9
Помірна / Moderate	6	23,1
Низька / Low	–	–
Відсутність / Absence	–	–

Аналогічно була проведена оцінка переносимості комплексного лікування пацієнтів із ЦА і ЦД2 за допомогою АФМК, яка була оцінена як «добра» в усій вибірці (табл. 2).

Таблиця 2. Оцінка переносимості терапії АФМК у пацієнтів із ЦА і ЦД2

Table 2. Assessment of tolerability of GABA therapy in patients with CA and T2D

Переносимість терапії Tolerability of therapy	Кількість пацієнтів Number of patients	
	абс. / abs.	%
Хороша / Good	26	100,0
Задовільна / Satisfactory	0	0
Незадовільна / Unsatisfactory	0	0

Оцінка безпечності комплексного лікування пацієнтів протягом усього періоду зафіксувала 1 побічну реакцію (алергічну), що свідчить про безпечність АФМК.

Психометрична діагностика порушень когнітивних функцій показала, що в пацієнтів із ЦА і ЦД2 на тлі курсового застосування АФМК вірогідно збільшувалася кількість балів за шкалою MMSE порівняно з 1-ою групою: до лікування в 1-й і 2-й групах було отримано $23,8 \pm 3,12$ і $24,73 \pm 3,1$ балів відповідно, після лікування — $24,3 \pm 3,56$ і $28,09 \pm 2,88$ балів відповідно (рис. 3).

Психометрична діагностика порушень когнітивних функцій показала, що в пацієнтів із ЦА і ЦД2 на тлі курсового застосування АФМК вірогідно збільшувалася кількість балів за шкалою MoCA порівняно з 1-ою групою: до лікування в 1-й і 2-й групах показники становили $25,31 \pm 1,83$ і $23,82 \pm 1,67$ балів відповідно; після лікування — $24,70 \pm 2,79$ і $26,40 \pm 4,42$ балів відповідно (рис. 4).

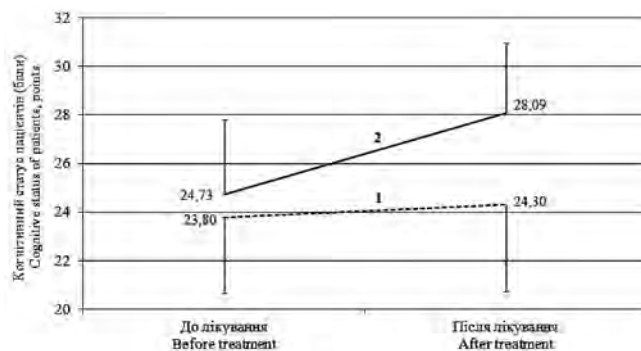


Рис. 3. Зміна когнітивного статусу пацієнтів із ЦА і ЦД2 при лікуванні АФМК за шкалою MMSE (бали).

Примітка: 1 — контроль, 2 — приймання АФМК.

Fig. 3. Change of cognitive status of patients with CA and T2D during GABA therapy in MMSE scale (points).

Note: 1 — control, 2 — GABA therapy.

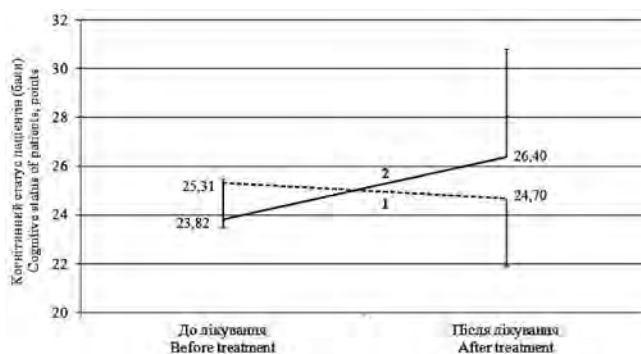


Рис. 4. Зміна когнітивного статусу пацієнтів із ЦА і ЦД2 при лікуванні АФМК за шкалою MoCA (бали).

Примітка: 1 — контроль, 2 — приймання АФМК.

Fig. 4. Change of cognitive status of patients with CA and T2D during GABA therapy in MoCA scale (points).

Note: 1 — control, 2 — GABA therapy.

Оцінка когнітивних розладів за шкалою MMSE показала, що в дослідженні взяли участь пацієнти, які на момент включення мали деменцію легкого ступеня (16%), помірні (48%) і легкі (20%) когнітивні розлади; у 16% були відсутні будь-які когнітивні порушення; вірогідної різниці в контрольній групі за місяць не встановлено (рис. 5).

Оцінка когнітивних розладів за шкалою MMSE в пацієнтів 2-ї групи показала, що кількість пацієнтів із деменцією легкого ступеня зменшилася до 0, а з помірними когнітивними розладами — у 5 разів; кількість пацієнтів із легкими когнітивними розладами збільшилася майже в 3 рази, певною мірою внаслідок зменшення пацієнтів в інших, більш «тяжких», групах (рис. 6).

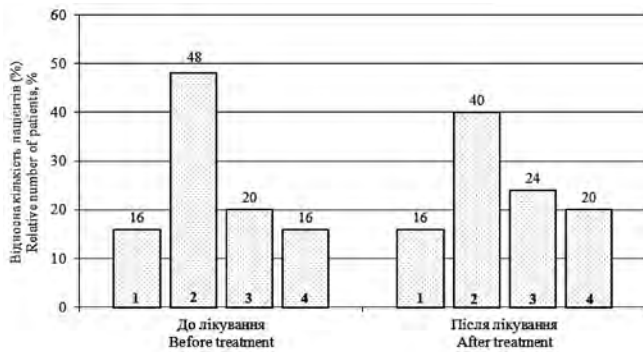


Рис. 5. Зміни відносної кількості пацієнтів із ЦА і ЦД2 контрольної групи з різним рівнем когнітивних порушень за шкалою MMSE (%).

Примітка: 1 — деменція легкого ступеня, 2 — помірні когнітивні розлади, 3 — легкі когнітивні розлади, 4 — відсутність когнітивних розладів.

Fig. 5. Changes in the relative number of patients with CA and T2D of control group with different levels of cognitive disorders by the MMSE score, %.

Note: 1 — mild dementia, 2 — moderate cognitive disorders, 3 — mild cognitive disorders, 4 — no cognitive disorders.

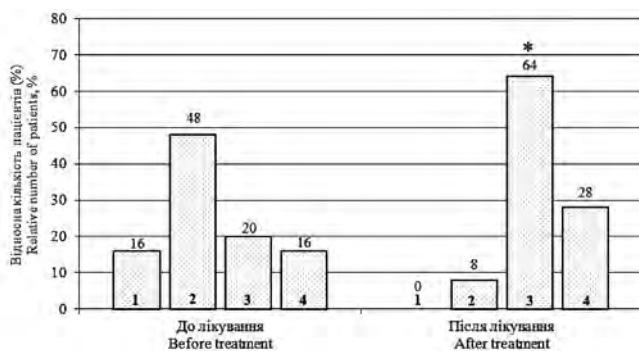


Рис. 6. Зміни відносної кількості пацієнтів із ЦА і ЦД2 з різним рівнем когнітивних порушень при лікуванні АФМК за шкалою MMSE (%).

Примітка: 1 — деменція легкого ступеня, 2 — помірні когнітивні розлади, 3 — легкі когнітивні розлади, 4 — відсутність когнітивних розладів; * — різниця вірогідна по відношенню до відповідного показника до лікування ($p < 0,05$).

Fig. 6. Changes in the relative number of patients with CA and T2D with different levels of cognitive disorders during GABA therapy by the MMSE score, %.

Note: 1 — mild dementia, 2 — moderate cognitive disorders, 3 — mild cognitive disorders, 4 — no cognitive disorders; * — the difference is probable in relation to the corresponding indicators before treatment ($p < 0,05$).

Нами також встановлено, що під впливом АФМК поліпшилася короточасна пам'ять, яку було визначено за допомогою тесту Лурія: загальна кількість балів до лікування в 1-й і 2-й групах становила $7,6 \pm 0,97$ і $6,82 \pm 0,94$ балів відповідно, після лікування — $6,1 \pm 0,81$ і $8,91 \pm 1,14$ балів відповідно (рис. 7).

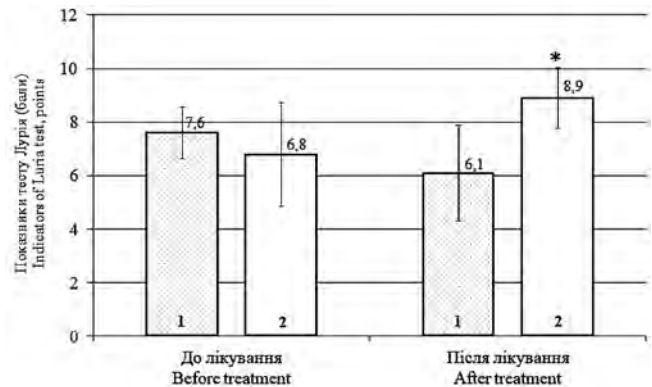


Рис. 7. Зміни показників тесту Лурія в пацієнтів із ЦА і ЦД2 при лікуванні АФМК (бали).

Примітка: 1 — контроль, 2 — приймання АФМК, * — різниця вірогідна по відношенню до контролю після лікування ($p < 0,05$).

Fig. 7. Changes in the Luria test parameters in patients with CA and T2D during GABA therapy, points.

Note: 1 — control, 2 — GABA therapy, * — the difference is probable in relation to the control after treatment ($p < 0,05$).

Також за допомогою тесту Лурія ми визначили, що під впливом АФМК покращилися показники короточасної та довготривалої пам'яті в пацієнтів 2-ї групи: загальна кількість балів до лікування в обсязі першого та відстроченого відтворення становила $5,7 \pm 0,3$ і $6,2 \pm 0,4$ балів відповідно, після лікування — $6,9 \pm 0,4$ і $8,8 \pm 0,6$ балів відповідно (рис. 8).

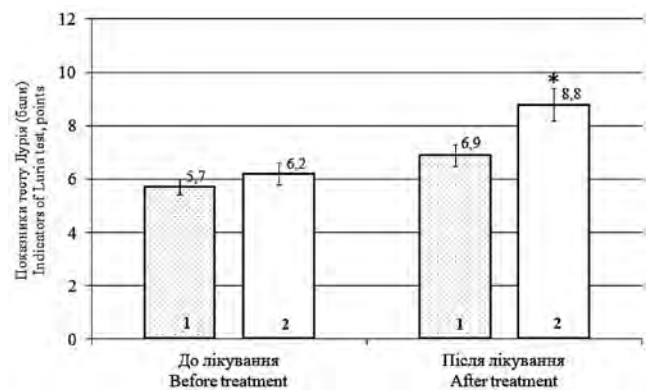


Рис. 8. Зміни показників тесту Лурія (обсяг першого та відстроченого відтворення) у пацієнтів із ЦА і ЦД2 при лікуванні АФМК (бали).

Примітка: 1 — обсяг першого відтворення, 2 — обсяг відстроченого відтворення, * — різниця вірогідна по відношенню до контролю після лікування ($p < 0,05$).

Fig. 8. Changes in Luria test parameters (volume of the first and delayed reproduction) in patients with CA and T2D during GABA therapy, points.

Note: 1 — the volume of first reproduction, 2 — delayed reproduction volume, * — the difference is probable in relation to the control after treatment ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

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. 3**.

Таблиця 3. Зміна рівня тривоги та депресії в пацієнтів із ЦА і ЦД2 при лікуванні АФМК за шкалою HADS (бали).

Table 3. Changes in the level anxiety and depression in patients with CA and T2D during GABA therapy with HADS score, points.

Показники Indicators	Групи Groups	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment
Тривога (бали) Anxiety, points	1 2	9,20±2,25	8,30±1,95
Депресія (бали) Depression, points	1 2	7,80±1,66	6,60±2,44
		7,64±2,16	7,18±2,32

Примітка. * — різниця вірогідна по відношенню відповідного показника до лікування ($p < 0,05$).

Note. * — the difference is probable in relation to the corresponding indicators before treatment ($p < 0,05$).

Встановлено, що в пацієнтів 2-ї групи вірогідно зменшилася кількість балів за шкалою HADS.

Оцінка загального рівня уваги, а також швидкості її перемикавання, стійкості і виснаженості проводилася за допомогою таблиць Шульте (рівень уваги пацієнтів, які набрали 3-5 балів, розцінювався як достатній, 1-2 бали — недостатній) не встановила

Таблиця 4. Зміни показників лінійної систолічної швидкості кровотоку в пацієнтів із ЦА та ЦД2 при лікуванні АФМК (с/сек, М±SD)

Судина Vessel	Правий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 1-ї групи Right carotid and vertebro- basilar pools of group 1		Лівий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 1-ї групи Left carotid and vertebro- basilar pools of group 1		Правий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 2-ї групи Right carotid and vertebro-basilar pools of group 2		Лівий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 2-ї групи Left carotid and vertebro- basilar pools of group 2	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
ЗСА / CCA	73,90±0,75	78,15±6,27	73,52±10,01	75,30±1,94	69,55±8,40	66,99±7,06	68,64±8,76	69,06±10,35
ВСА / ICA	54,68±6,85	56,15±8,07	66,22±32,41	58,20±8,48	52,75±6,65	55,64±6,85	53,29±7,67	56,07±6,31
ХА / VA	35,13±5,79	38,43±6,44	39,62±6,19	42,83±4,15	35,11±7,56	34,50±8,08	38,88±6,08	39,63±4,61
СМА / MCA	97,37±13,11	106,05±8,13	99,82±14,63	96,25±4,17	100,69±28,25	109,02±18,79	118,58±22,95	113,88±21,02
ЗМА / PCA	49,54±10,28	53,77±15,02	54,71±15,62	62,60±5,09	61,43±10,16	59,30±12,51	62,10±9,16	64,76±10,94
ПМА / ACA	60,16±17,18	78,40±11,17	65,56±16,10	73,65±8,84	75,92±34,61	76,93±12,87	77,14±30,54	70,70±9,06
ОА / BA	60,05±13,25		68,80±7,43		63,15±14,75		68,19±10,12	

Примітки: ЗСА — загальна сонна артерія, ВСА — внутрішня сонна артерія, ХА — хребцева артерія, СМА — середньо-мозкова артерія, ЗМА — задньо-мозкова артерія, ПМА — передньо-мозкова артерія, ОА — основна артерія; А — перед початком лікування; Б — після лікування.

Notes: CCA — common carotid artery, ICA — internal carotid artery, VA — vertebral artery, MCA — middle cerebral artery, PCA — posterior cerebral artery, ACA — anterior cerebral artery, BA — basilar artery; A — before treatment; B — after treatment.

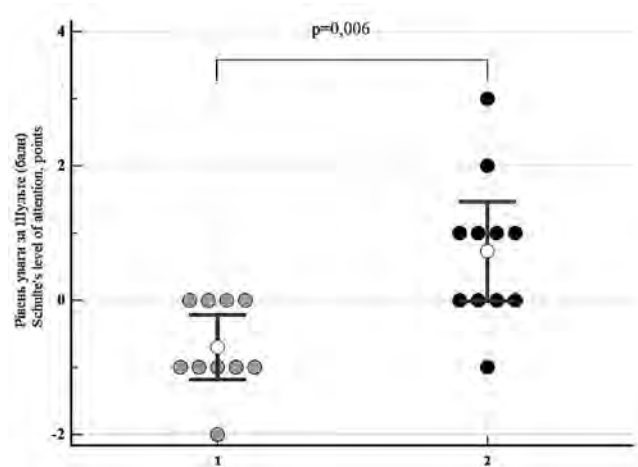


Рис. 9. Зміна рівня уваги в пацієнтів із ЦА і ЦД2 при лікуванні АФМК за Шульте (бали).

Примітка: 1 — контроль, 2 — приймання АФМК, наведено середнє значення та 95% ДІ.

Fig. 9. Change of Schulte's level of attention in patients with CA and T2D during GABA therapy.

Note: 1 — control, 2 — GABA therapy, the average value and 95% of CI.

вірогідних відмінностей в обох групах, між тим відсоток пацієнтів із достатнім рівнем уваги у 2-й групі вірогідно збільшився (**рис. 9**).

Аналіз показників нейропсихологічного тестування показав, що в результаті лікування АФМК поліпшуються когнітивні функції, покращується пам'ять та увага, а також знижується рівень тривоги.

Враховуючи тісний зв'язок цих показників із церебральним кровотоком, нами були також досліджені його властивості. Відзначено, що за 1 місяць лікування в пацієнтів 2 групи вірогідно значуща лінійна систолічна швидкість кровотоку не змінилася, але зменшився індекс периферичного опору (індекс Пурселя) в обох середніх мозкових артеріях, який характеризує стан периферичного опору, і поліпшився індекс пульсативності (індекс Гослінга) в обох середніх мозкових артеріях та в основній артерії (табл. 4).

Отже, АФМК хоча й не належить до вазоактивних препаратів, але поліпшує показники

мозкового кровообігу — ймовірно, шляхом нейрометаболічної дії (табл. 5 і 6).

Для оцінки впливу АФМК на вегетативний статус проаналізовано показники ВРС, порушення яких можуть розглядатися як предиктори серцево-судинних ускладнень. За результатами аналізу вихідних даних до лікування АФМК в обох групах пацієнтів не було відмінностей між показниками ВРС. Після курсу лікування було зафіксовано зниження потужності низькочастотних коливань, які показують симпатичну активність вегетативної нервової системи, зниження коефіцієнта ексцесивності, стандартне відхилення інтервалів

Таблиця 5. Зміни показників індексу резистентності в пацієнтів із ЦА та ЦД2 при лікуванні АФМК (M±SD)

Table 5. Changes in resistance index in patients with CA and T2D during GABA therapy (M±SD)

Судина Vessel	Правий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 1-ї групи Right carotid and vertebro- basilar pools of group 1		Лівий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 1-ї групи Left carotid and vertebro- basilar pools of group 1		Правий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 2-ї групи Right carotid and vertebro-basilar pools of group 2		Лівий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 2-ї групи Left carotid and vertebro- basilar pools of group 2	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
ЗСА / ССА	0,72±0,04	0,73±0,05	0,71±0,05	0,68±0,07	0,74±0,07	0,74±0,05	0,75±0,06	0,73±0,03
ВСА / ІСА	0,61±0,10	0,62±0,07	0,63±0,12	0,58±0,06	0,62±0,08	0,63±0,05	0,60±0,07	0,64±0,07
ХА / ВА	0,63±0,06	0,66±0,06	0,65±0,06	0,62±0,05	0,68±0,04	0,73±0,07	0,70±0,06	0,67±0,08
СМА / МСА	0,56±0,07	0,62±0,04	0,56±0,050	0,57±0,03	0,58±0,07	0,51±0,04	0,58±0,06	0,46±0,03
ЗМА / РСА	0,56±0,05	0,54±0,08	0,55±0,07	0,59±0,06	0,60±0,07	0,65±0,08	0,61±0,08	0,63±0,07
ПМА / АСА	0,56±0,04	0,54±0,03	0,61±0,05	0,59±0,04	0,58±0,05	0,58±0,07	0,53±0,04	0,60±0,05
ОА / ВА	0,54±0,09		0,51±0,08		0,58±0,08		0,59±0,06	

Примітки: див. примітки до таблиці 4.

Notes: see notes for Table 4.

Таблиця 6. Зміни показників індексу пульсативності в пацієнтів із ЦА та ЦД2 при лікуванні АФМК (M±SD)

Table 6. Changes in pulsatility index in patients with CA and T2D during GABA therapy (M±SD)

Судина Vessel	Правий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 1-ї групи Right carotid and vertebro- basilar pools of group 1		Лівий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 1-ї групи Left carotid and vertebro- basilar pools of group 1		Правий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 2-ї групи Right carotid and vertebro-basilar pools of group 2		Лівий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 2-ї групи Left carotid and vertebro- basilar pools of group 2	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
ЗСА / ССА	1,57±0,36	1,54±0,31	1,49±0,34	1,38±0,31	1,66±0,35	1,62±0,26	1,72±0,33	1,55±0,11
ВСА / ІСА	1,10±0,06	1,08±0,04	1,10±0,06	0,99±0,09	1,02±0,11	1,04±0,11	1,02±0,12	1,02±0,08
ХА / ВА	1,07±0,11	1,20±0,14	1,20±0,16	1,07±0,18	1,25±0,16	1,39±0,16	1,20±0,14	1,16±0,12
СМА / МСА	0,87±0,19	0,61±0,11	0,85±0,14	0,62±0,09	0,90±0,18	0,97±0,16	0,88±0,15	0,89±0,08
ЗМА / РСА	0,85±0,13	0,86±0,05	0,83±0,17	0,93±0,04	0,96±0,27	1,09±0,29	0,95±0,18	1,03±0,21
ПМА / АСА	0,84±0,11	0,79±0,05	0,96±0,13	0,93±0,10	0,81±0,19	0,92±0,18	0,79±0,08	0,94±0,12
ОА / ВА	0,82±0,08		0,64±0,09		0,90±0,09		0,94±0,07*	

Примітки: див. примітки до таблиці 4; * — статистично значима різниця показників між двома групами (p<0,05).

Notes: see notes for Table 4; * — statistically significant difference between the two groups (p<0.05).

Оригінальні дослідження

Таблиця 7. Показники ВРС у пацієнтів із ЦА та ЦД2 до лікування АФМК

Table 7. Heart rate variability values in patients with CA and T2D before therapy with the GABA

Показники Indicators	1-а група 1 st group (n= 13)	2-а група 2 nd group (n= 13)	P (m (Q ₁ - Q ₃))
Мода	70,50	60,00	0,132
Moda	(55,00-80,00)	(56,25-60,00)	
Амплітуда моди (%)	47,5	64,0	0,097
Amplitude of Moda, %	(38,0-64,0)	(46,5-75,5)	
Індекс напруги	39,0	78,0	0,231
Voltage index	(23,0-117,0)	(55,0-153,0)	
Медіана	71,0	65,0	0,436
Median	(59,0-89,0)	(60,5-69,5)	
Триангулярний індекс, (у.о.)	8,749	6,000	0,159
Triangular index, c.u.	(6,775-13,000)	(4,756-9,722)	
RRNN (мс), ms	855,50	871,00	0,673
	(751,00-1090,00)	(730,75-896,25)	
SDNN (мс), ms	54,50	43,00	0,291
	(36,00-88,00)	(24,25-57,25)	
RMSSD (мс), ms	52,50	30,00	0,459
	(19,00-127,00)	(19,25-59,00)	
PNN50, %	7,5 (1,0-63,0)	4,0 (2,0-14,0)	0,548
Коефіцієнт варіації (%)	6,0	5,0	0,255
Variation coefficient, %	(4,0-10,0)	(2,5-6,0)	
Коефіцієнт асиметрії	0,198	-0,0167	0,833
Asymmetry coefficient	(-2,603-1,896)	(-1,070-0,365)	
Коефіцієнт ексцесу	13,110	4,595	0,725
Excess coefficient	(4,355-20,072)	(3,353-28,135)	
TP (мс ²), ms ²	3,175	2,238	0,199
	(2,136-4,456)	(1,208-2,464)	
VLF (мс ²), ms ²	1,314	1,089	0,121
	(1,126-1,786)	(0,659-1,391)	
LF (мс ²), ms ²	1,046	0,766	0,139
	(0,756-1,323)	(0,452-0,895)	
LFn (н.о.), n.u.	56,00	58,00	0,596
	(50,00-65,00)	(53,50-61,75)	
HF (мс ²), ms ²	0,730	0,459	0,26
	(0,413-1,347)	(0,321-0,776)	
HFn (н.о.), n.u.	44,00	41,00	0,548
	(35,00-50,00)	(38,25-46,50)	
LF/HF (у.о.), c.u.	1,266	1,503	0,481
	(0,993-1,832)	(1,173-1,622)	
Індекс централізації	166,50	124,00	0,725
Centralization index	(103,00-184,00)	(87,00-177,75)	

Примітка: RRNN — середня тривалість інтервалів R-R, SDNN — стандартне відхилення інтервалів N-N, RMSSD — стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів N-N, PNN50 — доля суміжних інтервалів N-N, різниця між якими >50 мс, TP — загальна потужність, VLF — потужність у діапазоні дуже низьких частот (<0,04 Гц), LF — потужність у діапазоні низьких частот (0,04-0,15 Гц), LFn — LF у нормалізованих одиницях (LF/(TP-VLF)×100), HF — потужність у діапазоні високих частот (0,15-0,40 Гц), HFn — HF у нормалізованих одиницях (HF/(TP-VLF)×100).

Note: RRNN — the average duration of the intervals R — R, SDNN — standard deviation of N-N intervals, RMSSD — standard deviation of the difference of successive intervals N-N, PNN50 — the proportion of adjacent N-N intervals, the difference between which is > 50 ms, TP — total power, VLF — power in the very low frequency range (<0.04 Hz), LF — power in the low frequency range (0.04-0.15 Hz), LFn — LF in normalized units (LF/(TP-VLF)×100), HF — power in the high frequency range (0.15-0.40 Hz), HFn — HF in normalized units (HF/(TP-VLF)×100).

N-N і PNN50 (табл. 7 і 8). Ці зміни ВРС показують гармонізацію симпато-парасимпатичного балансу вегетативної нервової системи після лікування АФМК.

Таблиця 8. Показники ВРС у пацієнтів із ЦА та ЦД2 після лікування АФМК

Table 8. Heart rate variability values in patients with CA and T2D after therapy with the GABA

Показники Indicators	1-а група 1 st group (n = 13)	2-а група 2 nd group (n = 13)	P (m (Q ₁ - Q ₃))
Мода	2334,0	2879,0 (1791,0-	0,944
Moda	(1886,0-37596,0)	159056,0)	
Амплітуда моди (%)	70,5	72,0	0,274
Amplitude of Moda, %	(60,0-78,0)	(68,5-89,5)	
Індекс напруги	60,0	60,0	0,777
Voltage index	(60,0-60,0)	(60,0-60,0)	
Медіана	48,5	61,0	0,112
Median	(41,0-63,0)	(56,250-62,0)	
Триангулярний індекс, (у.о.)	39,00	90,00	0,057
Triangular index, c.u.	(32,00-117,00)	(45,25-170,00)	
RRNN (мс), ms	69,5 (64,0-73,0)	69,0 (65,0-83,0)	0,972
SDNN (мс), ms	8,748	5,492	0,038
	(7,510-9,452)	(4,684-8,329)	
RMSSD (мс), ms	790,50	819,00	0,944
	(645,00-887,00)	(667,25-848,50)	
PNN50, %	55,00	34,00	0,034
	(36,00-79,00)	(19,50-42,75)	
Коефіцієнт варіації (%)	51,50	29,00	0,306
Variation coefficient, %	(20,00-99,00)	(17,75-40,75)	
Коефіцієнт асиметрії	7,00	4,00	0,415
Asymmetry coefficient	(2,00-19,00)	(1,25-9,00)	
Коефіцієнт ексцесу	6,0	4,0	0,027
Excess coefficient	(5,0-10,0)	(3,0-5,0)	
TP (мс ²), ms ²	0,062	0,172	0,778
	(-2,680-0,820)	(-1,501-1,140)	
VLF (мс ²), ms ²	13,113 (10,309	>0,999
	4,355-22,762)	(5,221-18,254)	
LF (мс ²), ms ²	3,174	2,800	0,035
	(2,119-4,456)	(1,281-2,680)	
LFn (н.о.), n.u.	1,496	0,865	0,005
	(1,191-1,786)	(0,655-1,013)	
HF (мс ²), ms ²	1,046	0,872	0,205
	(0,555-1,323)	(0,415-1,021)	
HFn (н.о.), n.u.	56,00	64,00	0,129
	(50,00-68,00)	(62,00-67,25)	
LF/HF (у.о.), c.u.	0,782	0,370	0,121
	(0,405-1,347)	(0,214-0,632)	
Індекс централізації	44,00	36,00	0,104
Centralization index	(33,00-50,00)	(32,75-37,00)	

Примітки: див. примітки до таблиці 7.

Note: see notes for Table 7.

У нашому дослідженні ми виявили низку позитивних впливів АФМК у пацієнтів із ЦА і ЦД2, зокрема, покращення основних когнітивних функцій (пам'яті, уваги, орієнтації та мовних функцій).

Загальний показник когнітивної продуктивності після приймання АФМК становив $28,09 \pm 2,88$ бала, що сходиться з результатами обстеження 161 пацієнта із ЦА II стадії у 2017 р. ($26,9 \pm 1,9$ бала) [13].

Відмічено вірогідне поліпшення короткострокової пам'яті у 20 пацієнтів із перенесеним інсультом на фоні приймання АФМК [14].

Аналіз ВРС показав, що АФМК урівноважує баланс між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами. Такий же вегетостабілізуючий ефект було відмічено у вигляді стабілізації функцій серцево-судинної системи — артеріальної гіпертензії та різних клінічних проявів вегетативної дисфункції на фоні соматоформних розладів [8]. В умовах гострого стресу з використанням навантажувальних тестів (навантаження об'ємом і проба на адренореактивність) АФМК підвищує функціональні резерви серця в постстресовий період, що проявляється збільшенням швидкості скорочення і розслаблення міокарда, збільшенням лівошлуночкового тиску і максимальної інтенсивності функціонування структур [15].

Нами було встановлено, що через місяць приймання АФМК лінійна систолічна швидкість кровотоку вірогідно не змінилась, але зменшився індекс периферичного опору в обох середніх мозкових артеріях і підвищився індекс пульсативності в обох середніх мозкових та основній артеріях. Ці результати суперечать попереднім, де було відмічено збільшення лінійної систолічної швидкості кровотоку в басейні середніх мозкових артерій на 14,9% після приймання АФМК [13].

Встановлено також, що в пацієнтів із ЦА і ЦД2 після лікування АФМК вірогідно значимо зменшилася кількість балів за шкалою HADS.

Результати нашого дослідження узгоджуються з результатами інших досліджень і доповнюють їх. Так, ми встановили, що АФМК у дозі 250 мг 2 рази на добу в пацієнтів із ЦА і ЦД2 поліпшує когнітивні функції, пам'ять, увагу, знижує рівень тривоги, гармонізує стан вегетативної нервової системи та, ймовірно, внаслідок нейрометаболічної дії покращує показники мозкового кровообігу.

Висновки

1. У пацієнтів із ЦА і ЦД2 під впливом курсового лікування АФМК активізуються когнітивні функції (підвищується рівень уваги та покращується пам'ять) і поліпшується емоційна сфера (знижується рівень тривоги).
2. Під впливом курсового лікування АФМК у пацієнтів із ЦА і ЦД2 спостерігається відносна вазоактивна дія на церебральну гемодинаміку — знижується периферичний опір в окремих судинах каротидного і вертебрально-базиллярного басейнів.
3. За даними спектрального та часового аналізу ВРС встановлено, що АФМК гармонізує симпто-парасимпатичний баланс у пацієнтів із ЦА і ЦД2.
4. Позитивний вплив АФМК на нейропсихологічні функції, церебральний кровотік і ВРС дає підґрунтя рекомендувати даний препарат у схемі комплексного лікування пацієнтів із ЦА і ЦД2.

Список використаної літератури

1. Коваленко ОЕ, Литвин ОВ. Хронічна ішемія мозку у хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(1):95-9 (Kovalenko OE, Lytvyn OV. Chronic cerebral ischemia in patients with hypertension and hypothyroidism. International Journal of Endocrinology. 2017;13(1):95-9. Ukrainian).
2. Егорова МС, Кондратюк ВЕ, Кузнецова СМ, Комиссарова ОС. Атеросклероз и структурно-функциональное состояние сосудов каротидного и вертебрально-базиллярного бассейнов. Семейная медицина. 2019;(4):83-9 (Yehorova MS, Kondratiuk VE, Kuznetsova SM, Komissarova OS. Atherosclerosis and the functional state of the vessels of the carotid and vertebra-basilar basins. Family Medicine. 2019;(4):83-9. Russian).
3. Дюба ДШ, Евтушенко ИС. Мультимодальный подход в лечении хронической ишемии мозга. Міжнародний неврологічний журнал. 2012;(8):137-40 (Duba DSh, Yevtushenko IS. A multimodal approach in the treatment of chronic cerebral ischemia. International Neurological Journal. 2012;(8):137-40. Russian).
4. Filip M, Frankowska M. GABA(B) receptors in drug addiction. Pharmacol Rep. 2008 Nov-Dec;60(6):755-70.
5. Ефимова НЮ, Чернов ВИ, Ефимова ИЮ, Лишманов ЮБ. Когнитивная дисфункция при метаболическом синдроме: монография. Томск: STT; 2013. 116 с. (Efimova NY, Chernov VI, Efimova IY, Lishmanov YB. Cognitive dysfunction at metabolic syndrome: a monograph. Tomsk: STT, 2013. 116 p. Russian).
6. Евтушенко СК, Дюба ДШ. Лечение и профилактика когнитивных нарушений у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Міжнародний неврологічний журнал. 2013;(4):67-70 (Yevtushenko SK, Duba DSh. Treatment and prevention of cognitive disorders in patients with chronic cerebrovascular disorders. International Neurological Journal. 2013;(4):67-70. Russian).
7. Кадыков АС, Манвелов ЛС, Шахпаронова НВ. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия. 3-е изд. (Серия «Библиотека врача-специалиста»). Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 272 с. (Kadykov AS, Manvelov LS, Shakhparonova NV. Chronic vascular diseases of the brain: dyscirculatory encephalopathy. 3rd ed. (Series «Library of a Specialist Doctor»). Moskwa: GEOTAR-Media, 2014. 272 p. Russian).

Оригінальні дослідження

8. Бурчинский СГ, Демченко ЕВ. Инновации в стратегии фармакотерапии ранних стадий когнитивных расстройств. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;(6):137-42 (Burchinsky SG, Demchenko EV. Innovations in the strategy of pharmacotherapy of early stages of cognitive disorders. International Neurological Journal. 2016; (6):137-42. Russian).
9. Бурчинський СГ. Коррекция расстройств адаптации при психосоматической патологии: проблема и пути ее решения. Міжнародний неврологічний журнал. 2019;(3):58-64 (Burchynsky SG. Correction of adaptation disorders in psychosomatic pathology: the problem and ways to solve it. International Neurological Journal. 2019;(3):58-64. Russian).
10. Кондратюк ВЕ, Черська МС, Гурьянов ВГ. Роль довжини теломера у прогнозуванні когнітивних порушень у пацієнтів з церебральним атеросклерозом та цукровим діабетом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;(4):28-36 (Kondratiuk VE, Cherska MS, Guryanov VG. The role of telomere length in predicting cognitive impairment in patients with cerebral atherosclerosis and diabetes mellitus. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2020;(4):28-36. Ukrainian).
11. Подзолков АВ, Фадеев ВВ. Высоко и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010;6(4):58-68 (Podzolkov AV, Fadeev VV. High and low levels of TSH: clinical picture, psychoemotional sphere and quality of life of patients with hypothyroidism. Clinical and Experimental Thyroidology. 2010;6(4):58-68. Russian).
12. Kukharchuk KhM. Rating psychoemotional sphere and quality of life in patients with subclinical hypothyroidism. Health of Society. 2018;7(3):150-4.
13. Дзяк ЛА, Мизякина ЕВ, Сук ВМ. Новые возможности коррекции когнитивного дефицита при дисциркуляторной энцефалопатии, обусловленной атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга. Тезисы доповідей XIX Міжнародної конференції «Вікова стратегія профілактики, лікування та реабілітації в неврології»; 25-27 квітня 2017 року; Трускавець. 2017. С. 28-41 (Dzyak LA, Miziakina EV, Suk VM. New possibilities for correction of cognitive deficit in dyscirculatory encephalopathy caused by atherosclerotic lesions of cerebral vessels. Abstracts of the XIX International Conference «Age strategy for prevention, treatment and rehabilitation in neurology»; 2017 April 25-27; Truskavets. 2017. 28-41. Russian).
14. Пулик ОР. Використання препарату фенібут у пацієнтів з післяінсультними когнітивними порушеннями. Сімейна медицина. 2015;(5):143-6 (Pulik OP. The use of the drug phenibut in patients with post-stroke cognitive impairment. Family Medicine. 2015;(5):143-6. Ukrainian).
15. Перфилова ВН, Тюренков ИН. Роль ГАМК-ергической системы в ограничении стрессорного повреждения миокарда. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2005;4(1):21-6 (Perfilova VN, Tyurenkov IN. The role of the GABAergic system in limiting myocardial stress damage. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2005;4(1):21-6. Russian).

Ефективність застосування амінофенілмасляної кислоти в ліченні хронічної судинної патології головного мозку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу

**Н.Д. Тронько¹, М.С. Черская¹, О.А. Гаевая¹,
Х.Н. Кухарчук¹, В.Г. Гурьянов², Г.М. Аметова¹**

¹ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України»

²Національний медичний університет імені А.А. Богомольця

Резюме. Церебральний атеросклероз (ЦА) — медленно прогресуюча дисфункція мозку, виникла внаслідок диф-

фузного и / или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения. **Целью** нашего исследования является комплексный анализ эффективности и оценка безопасности курсового приема аминифенилмасляной кислоты (АФМК) у пациентов с ЦА и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в качестве адьювантного препарата к базовой терапии, которая используется в Украине в соответствии со стандартами ведения пациентов с данной патологией по схеме по 1 табл. (250 мг) 2 раза в день в течение месяца. Данное клиническое исследование проводилось как наблюдательное (не интервенционное), открытое, контролируемое, рандомизированное, проспективное исследование, в котором препарат АФМК назначался согласно зарегистрированным показаниям. В исследовании приняли участие 26 пациентов (средний возраст = 43±6 лет) — 5 мужчин и 21 женщина, получавших лечение в Государственном учреждении «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» по поводу сахарного диабета 2-го типа в состоянии субкомпенсации с ЦА. Установлено, что у пациентов с ЦА и СД2 под влиянием курсового лечения АФМК активизируются когнитивные функции (повышается уровень внимания, улучшается память) и улучшается эмоциональная сфера (снижается уровень тревоги) и происходит относительное вазоактивное действие на церебральную гемодинамику (уменьшается периферическое сопротивление в отдельных сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов). По данным спектрального и временного анализа вариабельности ритма сердца АФМК гармонизирует симпатопарасимпатический баланс у пациентов с ЦА и СД2. Положительное влияние АФМК на нейропсихологические функции, церебральный кровоток и вариабельность ритма сердца дает основание рекомендовать данный препарат в схему комплексного лечения больных с ЦА и СД2.

Ключевые слова: церебральный атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, аминифенилмасляная кислота, церебральный кровоток, вариабельность ритма сердца.

Efficacy of aminophenylbutyric acid in the treatment of chronic vascular pathology of the brain in patients with type2 diabetes

**M.D. Tronko¹, M.S. Cherska¹, O.A. Haiova¹,
Kh.M. Kukharchuk¹, V.H. Guryanov², H.M. Ametova¹**

¹SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²Bogomolets National Medical University

Abstract. Cerebral atherosclerosis (CA) is a slowly progressive brain dysfunction caused by diffuse and / or small-focal brain tissue damage in conditions of long-standing cerebral insufficiency. **The aim** of our study is a comprehensive analysis of the effectiveness and safety assessment of the course of taking the

aminophenylbutyric acid in patients with CA and type 2 diabetes (T2D) as an adjuvant to the basic therapy used in Ukraine in accordance with the standards of patients with this pathology: 1 tablet (250 mg) 2 times a day for a month. This clinical study was conducted as a supervisory (non-interventional), open-label, controlled, randomized, prospective study in which aminophenylbutyric acid (APBA) was administered according to registered indications. The study involved 26 patients (mean age = 43±6 years) – 5 men and 21 women who were treated at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» concerning T2D in a state of subcompensation with CA. It has been found that in patients with CA and T2D, under the influence of a course of treatment with APBA, cognitive functions are activated (increases attention and improves memory) and emotional sphere is improved (the level of anxiety decreases), and there is a relative vasoactive effect on cerebral hemodynamics (peripheral resistance decreases in separate vessels of carotid and vertebral basilar pools). According to spectral and temporal analysis of heart rate variability, APBA harmonizes sympatho-parasympathetic balance in patients with CA and T2D. The positive effect of APBA on neuropsychological functions, cerebral blood flow and heart rate variability gives grounds to recommend this drug in the scheme of complex treatment of patients with CA and T2D.

Keywords: cerebral atherosclerosis, type 2 diabetes, aminophenylbutyric acid, cerebral blood flow, heart rate variability

Для цитування: Тронько МД, Черська МС, Гайова ОА, Кухарчук ХМ, Гур'янов ВГ, Аметова ГМ. Ефективність застосування амінофенілмасляної кислоти в лікуванні хронічної судинної патології головного мозку в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. *Ендокринологія*. 2021;26(1):5-20. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.5.

Адреса для листування: Черська Марія Сергіївна, emariya83@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту; ORCID:0000-0001-7421-0981; Черська Марія Сергіївна, канд. мед. наук, завідувачка консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Гайова Ольга Анатоліївна, лікар функціональної діагностики консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0003-1309-1899; Кухарчук Христина Миколаївна, лікар функціональної діагностики консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Гур'янов Віталій Григорович, доцент кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики, ORCID: 0000-0001-8509-6301; Аметова Гюльзар Мустафаєвна, лікар-невролог консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0003-2103-6347.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — керівництво, контроль і рецензування статті; Черська М.С. — концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання, редагування й остаточне затвердження статті; Гайова О.А. — вивчення літератури за темою, аналіз і обробка матеріалу,

написання та підготовка статті до друку; Кухарчук Х.М. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті; Гур'янов В.Г. — аналіз та статистична обробка результатів дослідження, написання та редагування статті; Аметова Г.М. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, збір даних літератури і написання статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 01.02.2021 р.; перероблена 03.03.2021 р.; прийнята до друку 04.03.2021 р.; надрукована 30.03.2021 р.

Для цитування: Тронько НД, Черская МС, Гаевая ОА, Кухарчук ХН, Гурьянов ВГ, Аметова ГМ. Эффективность применения аминифенилмасляной кислоты в лечении хронической сосудистой патологии головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Эндокринология*. 2021;26(1):5-20. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.5.

Адрес для переписки: Черская Мария Сергеевна, emariya83@gmail.com; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, директор Института; ORCID: 0000-0001-7421-0981; Черская Мария Сергеевна, канд. мед. наук, заведующая консультативно-диагностического отделения ORCID: 0000-0002-3689-2683; Гаевая Ольга Анатольевна, врач функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0003-1309-1899; Кухарчук Христина Николаевна, врач функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Гурьянов Виталий Григорьевич, доцент кафедры медицинской и биологической физики и информатики, ORCID: 0000-0001-8509-6301; Аметова Гюльзар Мустафаевна, врач-невролог консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0003-2103-6347.

Личный вклад: Тронько Н.Д. — руководство, контроль и рецензирование статьи; Черская М.С. — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание, редактирование и окончательное утверждение статьи; Гаевая О.А. — изучение литературы по теме, анализ и обработка материала, написание и подготовка статьи к печати; Кухарчук Х.Н. — сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи; Гурьянов В.Г. — анализ и статистическая обработка результатов исследования, написание и редактирование статьи; Аметова Г.М. — сбор данных, анализ и интерпретация данных, сбор данных литературы и написание статьи.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 01.02.2021 г.; переработана 03.03.2021 г.; принята в печать 04.03.2021 г.; напечатана 30.03.2021 г.

Оригінальні дослідження

For citation: Tronko MD, Cherska MS, Haiova OA, Kukharchuk KhM, Guryanov VH, Ametova HM. Efficacy of aminophenylbutyric acid in the treatment of chronic vascular pathology of the brain in patients with type 2 diabetes. *Endokrynologia*. 2021;26(1):5-20. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.5.

Correspondence address: Cherska Maria Serhiivna, emariya83@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute; ORCID: ORCID:0000-0001-7421-0981; Cherska Maria Serhiivna, Cand. Sci. (Medicine), Head of consultative and diagnostic department, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Haiova Olha Anatoliyivna, doctor of functional diagnostics, consultative and diagnostic department, ORCID: 0000-0003-1309-1899; Kukharchuk Khrystyna Mykolayivna, doctor of functional diagnostics, consultative and diagnostic department, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Guryanov Vitaliy Hryhorovych, Associate Professor of the

Department of Medical and Biological Physics and Informatics, ORCID: 0000-0001-8509-6301; Ametova Gulzar Mustafayevna, neurologist, consultative and diagnostic department, ORCID: 0000-0003-2103-6347.

Authors' contributions: M.D. Tronko M — management, control and review of the article; M.S. Cherska — concept and design of research, data collection, analysis and interpretation, writing, editing and final approval of the article; O.A. Haiova — study of literature on the topic, analysis and processing of material, writing and participation in preparation for publication of the article; Kh.M. Kukharchuk — data collection, analysis and interpretation of data, writing and editing articles; V.G. Guryanov — analysis and statistical processing of research results, writing and editing the article; H.M. Ametova — data collection, data analysis and interpretation, literature data collection and writing articles.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared the absence of conflict of interest and financial obligations.

Article: received 01 February 2021; revised 03 March 2021; accepted 04 March 2021; published 30 March 2021.