

# Хелатні сполуки в лікуванні хронічної ішемічної хвороби мозку (огляд літератури та власні спостереження)

С.І. Шкробот, Л.С. Мілевська-Вовчук

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

**Резюме.** Метою роботи було оцінити роль сучасного комбінованого препарату Мембратон у комплексній терапії пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою мозку.

Обстежено 20 пацієнтів із дисциркуляторною та змішаною енцефалопатією (код І.67.4 за МКХ-10). Усім пацієнтам проведено нейропсихологічне обстеження з використанням стандартних скринінгових шкал: MMSE та MoCA, тесту Лурія; визначено рівень тривожності за шкалою Спілберга-Ханіна та оцінено стан біоелектричної активності головного мозку.

Результатом проведеного лікування стало зростання середнього бала за когнітивними шкалами MoCA та MMSE, позитивна динаміка кривої запам'ятовування Лурія. Приймання препарату сприяло зменшенню кількості пацієнтів із високим рівнем тривожності, деякому наростанню амплітуди  $\alpha$ - та  $\beta$ -ритму, що клінічно, за даними літератури, супроводжується покращенням психічної діяльності, концентрації уваги та когнітивних функцій. Під час проведення даного дослідження в жодного обстежуваного не було зареєстровано будь-яких побічних та небажаних явищ. Таким чином, даний препарат можна рекомендувати для широкого використання у неврологічній практиці.

Проведений аналіз літературних публікацій і результати власного дослідження свідчать про те, що препарат Мембратон, до складу якого входить хелатна сполука магнію глюконату (1,5 г) з гамма-аміномасляною кислотою (0,5 г) та вітамін В<sub>6</sub> (піридоксину гідрохлорид) — 5,0 мг, має виражені ноотропні, анксиолітичні та антидепресантні ефекти у пацієнтів із хронічною ішемією мозку. У неврологічній практиці препарат може використовуватися для терапії астено-невротичного синдрому, когнітивних порушень, як адитивний засіб у осіб із тривожними розладами та пароксизмальними станами. Препарат добре переноситься, не спричиняє розвитку толерантності та синдрому відміни.

**Ключові слова:** хронічна ішемічна хвороба мозку, Мембратон, когнітивні порушення, тривожність.

Існування хронічної ішемії мозку тривалий час піддавалося сумніву у світовій науковій літературі. Так, у 60-70-х роках минулого століття провідні світові та вітчизняні ангіоневрологи у своїх наукових працях заперечували можливість структурного пошкодження головного мозку за відсутності інсульту [4, 13]. Проте стрімкий розвиток сучасних методів нейровізуалізації довів, що цілий ряд патологій, зокрема тривала неконтрольована артеріальна гіпертензія тощо, може спричинити дифузні зміни глибоких відділів білої речовини головного мозку (так званий лейкоареоз), що на сьогодні розглядається як нейровізуаліза-

ційний корелят хронічної ішемії мозку [3, 5, 7, 10, 11].

Метою лікування хронічної недостатності мозкового кровообігу є стабілізація та зупинка руйнівного процесу ішемізації мозку, сповільнення темпів прогресування, активація компенсаторних механізмів, профілактика первинного та повторного інсультів, терапія основних фонових захворювань та супутніх соматичних процесів [14, 18].

Головними в лікуванні хронічної недостатності мозкового кровообігу вважають два напрямки базової терапії — нормалізацію перфузії мозку шляхом впливу на різні рівні серцево-судинної системи (системний, регіо-

© С.І. Шкробот, Л.С. Мілевська-Вовчук

нарний, мікроциркуляторний) та вплив на тромбоцитарну ланку гемостазу. Обидва ці напрямки, оптимізуючи мозковий кровотік, одночасно виконують і нейропротекторну функцію.

Проте, за даними різних дослідників, застосування лише базової терапії (гіпотензивної, гіполіпідемічної, антиагрегантної, антиоксидантної, метаболічної, ноотропної, вазоактивної) не завжди достатньо у попередженні прогресування судинної енцефалопатії (Adams H.P. Jr, Davis P.H., Leira E.C.). Саме тому хворим, окрім стандартної терапії, призначають курси лікування препаратами, що мають комбіновану дію.

Такими, наприклад, є препарати гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) з магнієм. ГАМК є основним гальмівним нейромедіатором у центральній нервовій системі (ЦНС). За даними літератури, близько третини усіх нейронів ЦНС використовують ГАМК як основний нейротрансмітер. Регуляторні процеси гальмування, опосередковані через ГАМК, мають істотне значення для потенціювання балансу між нейронним збудженням і гальмуванням, беруть участь у тимчасовій модуляції збудливості нейронів, у підтримці пейсмейкерної активності в багатьох ділянках головного мозку. Володіючи заспокійливою та м'якою психостимулюючою дією, ГАМК покращує концентрацію уваги та позитивно впливає на когнітивні функції і мозкову гемодинаміку.

У свою чергу, магній бере участь у метаболічних процесах, впливаючи на передачу нервових імпульсів, та є фізіологічним регулятором активності іонів кальцію. Він є незамінним мінералом енергетичного обміну клітини, необхідним не лише для утворення, але й для використання молекул АТФ. Дефіцит магнію спричиняє порушення сну, подразливість, зміну настрою, м'язову слабкість, тремор, розлади серцевого ритму, зниження інтелектуальної та фізичної працездатності. Магній має м'яку заспокійливу дію, бере участь у попередженні ексайтотоксичності глутамату, сприяє зниженню АТ, покращує засвоєння глюкози при розладах вуглеводного обміну та цукровому діабеті, стимулює роботу шлунково-кишкового тракту та попереджує розвиток остеопорозу. Серед усіх солей магнію, які використовуються в медицині, найбільшу біодоступність має магнієва сіль глюконової кислоти.

Дуже важливими для нормальної роботи нейронів є вітаміни групи В, зокрема вітамін В<sub>6</sub>. Піридоксин (вітамін В<sub>6</sub>) є складовою частиною коферментів трансаміназ, необхідних для синтезу амінокислот, зокрема для синтезу серотоніну й ацетилхоліну. Вітамін В<sub>6</sub> збільшує внутрішньоклітинне накопичення магнію та сприяє зниженню високого рівня гомоцистеїну, який, за даними літератури, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку тривожних розладів і депресії, особливо в осіб молодого віку.

Всі ці компоненти гармонійно поєднані в сучасному вітчизняному препараті Мембратон, до складу якого входить хелатна сполука магнію глюконату (1,5 г) з гамма-аміномасляною кислотою (0,5 г) та вітамін В<sub>6</sub> (піридоксину гідрохлорид) — 5,0 мг.

Тому **метою** нашої роботи стало вивчення можливості підвищення ефективності лікування пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою мозку шляхом включення в стандартну схему лікування препарату Мембратон.

## Матеріали та методи

Нами проведено комплексне клініко-неврологічне обстеження 40 пацієнтів, що перебували на стаціонарному лікуванні у Тернопільській обласній комунальній клінічній психоневрологічній лікарні з приводу дисциркуляторної та змішаної енцефалопатії (код I.67.4 за МКХ-10), із них 20 осіб основної групи отримували, окрім загальноприйнятої стандартної терапії (СТ), сучасний вітчизняний комбінований препарат Мембратон (у дозі 1 саше за 15-30 хв до їжі, попередньо розчинивши вміст пакета в склянці води, двічі на добу протягом 2 тижнів) та 20 осіб групи порівняння, яким було призначено лише СТ (гіпотензивну, гіполіпідемічну, антиагрегантну, антиоксидантну, вазоактивну). Обидві групи були репрезентативні за віком, статтю та наявністю супутньої патології.

З метою оцінки стану когнітивних функцій усім пацієнтам проведено ретельне нейропсихологічне обстеження з використанням стандартних скринінгових шкал:

- MMSE (Mini-Mental state examination) [Folstein M.F., Folstein S.E. & McHugh R.P., 1975].
- MoCA (Montreal Cognitive Assessment) [Nasreddine Z.S. et al., 2005] [20].

- Тест Лурія, або методика «Запам'ятовування 10 слів».

Для оцінки реактивної та особистісної тривожності пацієнтів застосовували шкалу Спілберга-Ханіна.

З метою дослідження стану біоелектричної активності головного мозку застосовували метод класичної електроенцефалографії (ЕЕГ). Обстеження проводилось за допомогою десятиканального електроенцефалографа Neurofax nihonkohden та електроенцефалографа 19D-01 для одночасного запису біопотенціалів від різних ділянок мозку. ЕЕГ відводилась за допомогою електродів, що у вигляді «шапочки» накладалися на голову. Використовувались відведення від симетричних відділів лобних, скроневих, тім'яних та потиличних часток головного мозку. Знімали ЕЕГ у стані бадьорості, у положенні лежачи в темній екранованій кімнаті. Аналіз даних ЕЕГ проводився згідно з класифікацією за К.А. Жирмунською (1980), яка виділяє 5 типів ЕЕГ залежно від переважання тих чи інших ритмів.

Статистична обробка цифрового матеріалу виконувалась із використанням параметричних методів. Розраховували середнє арифметичне та стандартну похибку середнього. Відмінності показників оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, статистично значущими вважали відмінності при значенні  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Враховуючи результати аналізу скарг та оцінки неврологічного статусу хворих, нами було виділено наступні провідні клінічні синдроми: пірамідний (45%), вестибуломозочковий (60%), чутливих порушень (15%), когнітивних порушень (75%), астено-невротичний (35%), аміостатичний (55%), псевдобульбарний (15%), судомний (10%), коркових порушень (15%) та лікворно-гіпертензійний (5%).

Ретельний аналіз результатів нейропсихологічного обстеження за шкалою MMSE виявив наявність змін когнітивних функцій в усіх 40 (100%) пацієнтів. Із них в основній групі переддементні порушення спостерігалися у 14 (70%) осіб, легка деменція — у 3 (15%) хворих, помірна — у 2 (10%), тяжка — у 1 (5%) обстежуваного. Середній бал за шка-

лою MMSE склав  $23,95 \pm 0,79$  бала. У групі порівняння дані показники мали такий вигляд: переддементні порушення — у 13 (65%) осіб, легка деменція — у 4 (20%) хворих, помірна — у 2 (10%), тяжка — у 1 (5%) обстежуваного (рис. 1). Середній бал за шкалою MMSE склав  $23,5 \pm 0,48$  бала.



**Рисунок 1** Стан когнітивних функцій за шкалою MMSE

За даними шкали MoCA, середній бал в основній групі до лікування склав  $18,25 \pm 0,88$  бала, а в групі порівняння —  $18,8 \pm 0,6$  бала відповідно. Причому серед найслабших доменів в обох групах були: пам'ять (у 65%), увага (у 80%) та зорово-конструктивні (виконавчі) навички (у 55%).

Оцінка форми кривої запам'ятовування за тестом Лурія в основній групі продемонструвала відсутність відхилень з боку пам'яті та уваги у 3 (15%) хворих, виснаження — у 8 (40%) пацієнтів, коливання та нестійкість уваги і пам'яті (зигзагоподібна крива) — у 4 (20%), сповільнення темпу запам'ятовування — у 5 (25%) обстежуваних. Дані у групі порівняння були наступними: відсутність відхилень з боку пам'яті та уваги у 3 (15%) хворих, виснаження — у 7 (35%) пацієнтів, коливання та нестійкість уваги і пам'яті (зигзагоподібна крива) — у 5 (25%), сповільнення темпу запам'ятовування — у 5 (25%) обстежуваних відповідно.

За результатами шкали Спілберга-Ханіна, серед обстежуваних пацієнтів основної групи було 4 (20%) із низьким рівнем тривожності, 11 (55%) — із помірним та 5 (25%) — із висо-

ким рівнем тривожності. У групі порівняння з низьким рівнем тривожності було 6 (30%) осіб, із помірним — 10 (50%), а з високим — 4 (20%) хворих відповідно.

Аналіз біоелектричної активності головного мозку пацієнтів основної групи виявив наявність ЕЕГ III типу за класифікацією Жирмунської Е.А. у 17 (85%) пацієнтів, що характеризувався домінуванням  $\delta$ -активності середньої та високої частоти (20-30/с) амплітудою ( $68 \pm 4$ ) мкВ, наявністю  $\beta$ -ритму амплітудою ( $6 \pm 2$ ) мкВ,  $\alpha$ -індекс був різко знижений. Спостерігався дещо підвищений вміст повільних хвиль та зростання їх амплітуди (до 25-35 мкВ). Патологічні феномени зустрічалися у 3 (15%) осіб. У 3 (15%) обстежуваних зареєстровано ЕЕГ I типу. У групі порівняння ЕЕГ III типу було зареєстровано у 15 (75%) обстежуваних, ЕЕГ I типу — у 5 (25%) хворих, патологічні феномени спостерігалися у 3 (15%) пацієнтів відповідно.

Таким чином, обидві групи були репрезентативними за віком, статтю, наявністю супутньої патології, результатами нейропсихологічного тестування та станом біоелектричної активності головного мозку.

Беручи до уваги той факт, що в усіх обстежених хворих основної групи було виявлено порушення когнітивних функцій, у 80% було діагностовано помірний та високий рівень тривожності, у 85% — зміни біоелектричної активності головного мозку, вважали за доцільне призначення поряд зі стандартною терапією (гіпотензивні, гіполіпідемічні, антиагреганти, антиоксиданти, вазоактивні) сучасного комбінованого вітчизняного препарату Мембратон у дозі 1 саше за 15-30 хв до їжі тричі на добу протягом двох тижнів.

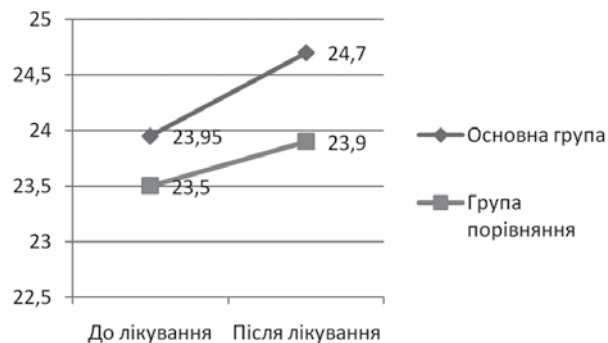
Після проведеного лікування в основній групі суб'єктивно 14 (70%) обстежених відмітили значне покращення стану (нормалізація загального самопочуття та емоційного фону, покращення сну, підвищення працездатності, пам'яті та уваги), 3 (15%) осіб — помірне покращення, 2 (10%) хворих — незначне покращення, лише 1 (5%) пацієнт не відмітив суттєвого ефекту. У групі порівняння суб'єктивно значне покращення загального стану відмітили 10 (50%) пацієнтів, 2 (10%) — помірне, 4 (20%) — незначне, 4 (20%) пацієнтів не бачили суттєвого ефекту після проведеної терапії.

Аналіз результатів нейропсихологічного обстеження за шкалою MMSE після проведе-

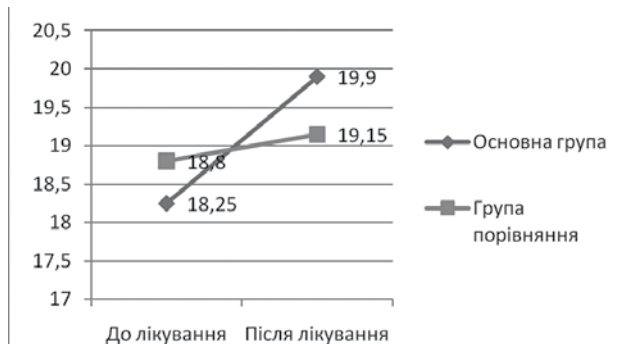
ного лікування виявив в основній групі переддементні зміни у 15 (75%) пацієнтів, легку деменцію — у 3 (15%), помірну — у 2 (10%) хворих. Середній бал за шкалою MMSE зріс до  $24,7 \pm 0,48$  бала. У групі порівняння: переддементні зміни діагностували у 13 (65%) пацієнтів, легку деменцію — у 3 (15%), помірну — у 3 (15%) хворих, тяжку — у 1 (5%) обстежуваного відповідно. Середній бал за шкалою MMSE склав  $23,9 \pm 0,92$  бала.

Позитивна динаміка на тлі лікування препаратом Мембратон спостерігалася і за результатами шкали MoCA, де середній бал в основній групі склав  $19,9 \pm 0,82$ , у групі порівняння —  $19,15 \pm 0,77$  (рис. 2, 3).

Після приймання комбінованого препарату Мембратон діагностовано позитивні зміни форми кривої запам'ятовування Лурія. Так, серед пацієнтів основної групи у 4 (20%) осіб розладів пам'яті, втомлюваності та уваги не спостерігалось, у 6 (30%) — було виснаження, у 3 (15%) — коливання та нестійкість уваги і пам'яті; сповільнення темпу запам'ятовування зареєстровано у 7 (35%) хворих. Натомість у групі порівняння відсутність відхилень діагностовано у 3 (15%) осіб,

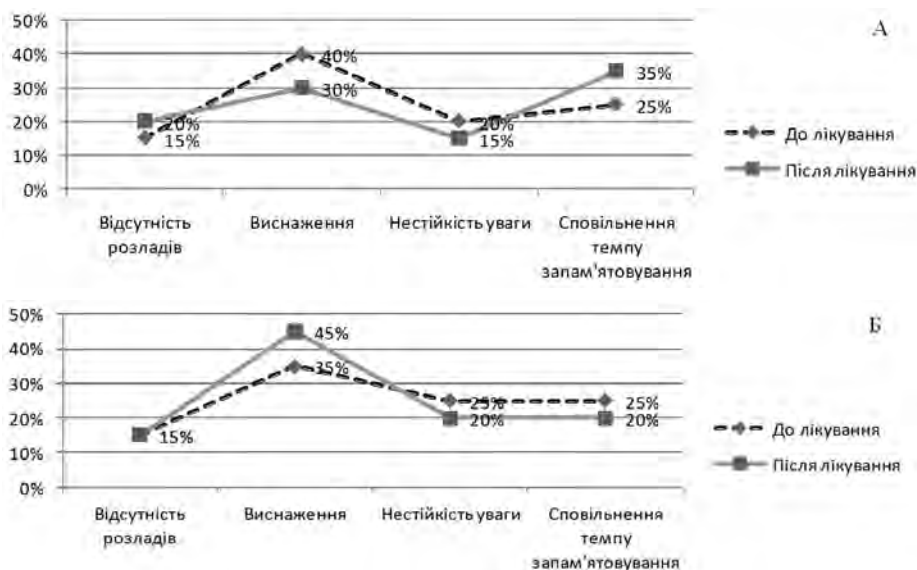


**Рисунок 2** Порівняльна характеристика стану когнітивних функцій за шкалою MMSE на тлі проведеного лікування



**Рисунок 3** Порівняльна характеристика стану когнітивних функцій за шкалою MoCA на тлі проведеного лікування





**Рисунок 4** Порівняльна характеристика процесів пам'яті, втомлюваності та уваги за тестом Лурія у пацієнтів основної групи (А) та групи порівняння (Б) на тлі проведеної терапії

9 (45%) — мали виснаження, 4 (20%) — нестійкість уваги та пам'яті, 4 (20%) — сповільнення темпів запам'ятовування (рис. 4).

На тлі включення до стандартної терапії препарату Мембратон кількість хворих із високим рівнем тривожності зменшилася до 3 (15%), із помірною тривожністю — до 10 (50%), а відсоток пацієнтів із низьким рівнем тривожності

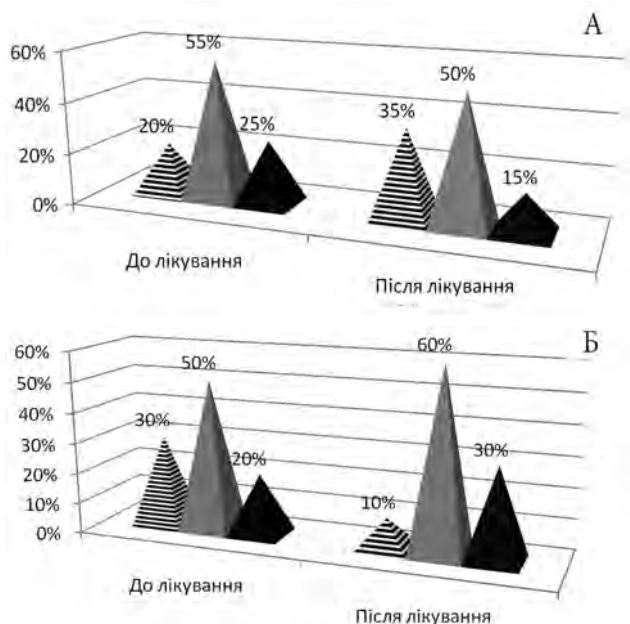
зріс до 35% (7 обстежуваних) (рис. 5А). У групі порівняння після проведеної терапії пацієнтів із високим рівнем тривожності стало 6 (30%), із помірним — 12 (60%), із низьким — 2 (10%) пацієнти відповідно (рис. 5Б).

Приймання препарату Мембратон також сприяло деякому наростанню амплітуди  $\alpha$ - та  $\beta$ -ритму, що клінічно, за даними літератури, супроводжується покращенням психічної діяльності, концентрації уваги та когнітивних функцій.

Слід зазначити, що під час проведення даного дослідження у жодного обстежуваного не було зареєстровано будь-яких побічних та небажаних явищ. Таким чином, даний препарат можна рекомендувати для широкого використання у неврологічній практиці.

## Висновки

1. Проведений аналіз літературних публікацій та результати власного дослідження свідчать про те, що хелатні сполуки магнію з ГАМК позитивно впливають на суб'єктивне покращення загального стану пацієнтів, покращують когнітивні функції, зокрема пам'ять та увагу, знижують рівень тривожності та нормалізують біоелектричну активність головного мозку.
2. Препарат Мембратон має виражені ноотропні, анксиолітичні та антидепресантні ефекти у пацієнтів із хронічною ішемією мозку. У неврологічній практиці препарат може використовуватися для терапії астено-невротичного синдрому, когнітивних порушень, як адитивний засіб у осіб із тривожними розладами та пароксизмальними станами. Препарат добре переноситься, не спричиняє розвитку толерантності та синдрому відміни.



**Рисунок 5** Порівняльна характеристика рівня тривожності у пацієнтів основної групи та групи порівняння на тлі проведеного лікування за шкалою Спілберга-Ханіна. Горизонтальна штриховка — низький рівень тривожності; сірі стовпчики — помірний; чорні — високий

Список використаної літератури — в редакції

Надійшла до редакції 01.03.2015 р.