

УДК 616.831-005.1:616.89

Кузнєцов В.В.¹, Глазовська І.І.², Кузнєцова А.В.³, Кобиш О.М.¹

¹ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ, Україна

³Національний університет «Києво-Могилянська академія», м. Київ, Україна

Оцінка ефективності застосування нейровазопротекторного комплексу Аксональ у пацієнтів з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань

Резюме. У статті наведено аналіз динаміки когнітивних функцій, показників церебральної гемодинаміки (за даними ультразвукового дослідження магістральних артерій голови та шиї), біоелектричної активності головного мозку (за даними ЕЕГ) у хворих з хронічною ішемією мозку на фоні курсового (60 днів) прийому препарату Аксональ, а також порівняльний аналіз динаміки цих показників з монопрепаратами цитиколіну та гінкго білоби в еквівалентних дозах при цьому діагнозі. У результаті проведених комплексних клінічних досліджень було встановлено позитивний вплив препарату Аксональ на функціональний стан центральної нервової системи в осіб з легкими та помірно вираженими когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань. Препарат продемонстрував свою ефективність у стабілізації когнітивних та психічних функцій пацієнтів, поліпшував церебральну гемодинаміку в окремих судинах каротидного басейну, що виражалось у статистично вірогідному збільшенні зниженої до лікування лінійної систолічної швидкості кровотоку у внутрішніх сонних та середніх мозкових артеріях, поліпшенні венозного відтоку, гармонізував біоелектричну активність головного мозку, знижуючи інтенсивність в діапазоні повільних ритмів на фоні збільшення інтенсивності альфа-ритму та тенденції до збільшення його частоти. Також було проведено порівняльний аналіз ефективності застосування при хронічній ішемії мозку комплексу Аксональ та монопрепаратів гінкго білоби та цитиколіну. Відмічена стійка тенденція щодо кращої динаміки когнітивних показників, біоелектричної активності та гемодинаміки головного мозку при застосуванні Аксональ порівняно з монотерапією гінкго білобою та цитиколіном в еквівалентних добових дозуваннях (гінкго білоба 160 мг, цитиколін 1000 мг).

Ключові слова: Аксональ; комплекс цитиколіну та гінкго білоби; судинна патологія головного мозку; хронічна ішемія головного мозку; когнітивні функції; вазопротекція; нейропротекція

Вступ

Цереброваскулярна патологія є однією з основних причин смертності та інвалідизації населення в багатьох країнах світу. За даними експертів ВОЗ, через старіння населення планети і збільшення поширеності різних факторів ризику, як-от артеріальна гіпертензія,

цукровий діабет, гіперхолестеринемія, куріння, ожиріння, гіподинамія, стрес, частка цієї патології буде тільки зростати. За останні 20 років кількість хворих з різними формами цереброваскулярних захворювань в Україні зросла в два рази і становить більше ніж 3 млн людей. У структурі цереброваскулярних захворювань в Україні

© «Міжнародний неврологічний журнал» / «International Neurological Journal» («Meždunarodnyj nevrologičeskij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Кузнєцов В.В., ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: kuznetsov66@ukr.net

For correspondence: V. Kuznetsov, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Vyshgorodska st., 67, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: kuznetsov66@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

більше ніж 90 % належить хронічним порушенням мозкового кровообігу або дисциркуляторній енцефалопатії (хронічній ішемії мозку (ХІМ)) [1, 2].

Дисциркуляторна енцефалопатія (хронічна ішемія мозку) — це поступові прогресуючі органічні зміни мозкової тканини внаслідок хронічної мозкової судинної недостатності, зумовленої різними судинними захворюваннями. Майже половина усіх випадків ХІМ реєструються у людей працездатного віку, хоча частота її збільшується при старінні у пацієнтів 44–60 років. Патогенетичне значення в розвитку ХІМ має стан хронічного психоемоційного стресу, порушення харчування і способу життя, артеріальна гіпертензія тощо, які призводять до розвитку нейрометаболічних порушень на рівні нейронів головного мозку, тобто змін, характерних для старіння мозку [3].

На першій стадії захворювання характерні суб'єктивні розлади у вигляді головного болю і відчуття важкості в голові, загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, емоційної лабільності, дратівливості, зниження пам'яті і уваги, запаморочення, нестійкості при ходьбі, порушення сну. Вогнищева неврологічна симптоматика в цій стадії проявляється рефлексами орального автоматизму, слабкістю конвергенції, часом анізорефлексією. Якщо не почата вчасна адекватна терапія, то захворювання може переходити на наступну стадію і призводить до розвитку органічної неврологічної симптоматики, деменції, паркінсонізму.

Лікування пацієнтів з ХІМ комплексне та включає поряд з медикаментозною терапією і корекцію факторів ризику (відмова від куріння, дієта, оптимальне фізичне навантаження, строгий контроль артеріального тиску, лікування супутніх захворювань). На сьогодні в терапії дисциркуляторної енцефалопатії (ХІМ) як в Україні, так і в Європі широко застосовується екстракт листя гінкго білоби. Як лікарський препарат екстракт листя гінкго білоби вперше введено в клінічну практику німецькою фармацевтичною компанією «Доктор Вільмар Швабе» в 1965 році [4, 5].

Флавоноїдні глікозиди мають широкий спектр ефектів: антиоксидантний, вазоактивний, антиатеросклеротичний, мембраностабілізуючий і нейромедіаторний (стимулює активність холінергічної і катехоламінінергічної систем). Терпенові трилактони мають антиоксидантну активність, крім того, інгібують фактор активації тромбоцитів і мають протиішемічну активність.

З антиоксидантною тісно пов'язана мембраностабілізуюча дія екстракту гінкго білоби, яка полягає в нормалізації параметрів мікров'язкості нейрональних мембран [6]. Існує взаємозв'язок між підвищеним ступенем мікров'язкості мембран та зниженням когнітивного функціонування [7]. Вплив на мікров'язкість нейрональних мембран реалізується як через зниження активності вільнорадикальних процесів, так і через ацетилхолінопоередковану активацію синтезу мембранних фосфоліпідів [8].

Вазоактивний ефект гінкго білоби пов'язують зі здатністю флавоноїдних глікозидів інгібувати фосфодієстеразу, що призводить до накопичення цГМФ у

гладком'язових клітинах артеріол і зниження тону судин [9]. У низці досліджень показано, що екстракт гінкго білоби більшою мірою впливає на спазмовані артеріоли, тому не викликає ефекту обкрадання [9]. В експерименті також було показано, що екстракт гінкго білоби має протиапоптозну дію [10]. Додавання його до культур нервових клітин збільшувало їх життєздатність і знижувало як спонтанний, так і індукований апоптоз. Крім того, екстракт гінкго білоби має протинабрякову дію за рахунок поліпшення кровотоку та тканинного дихання, а також венотонічного ефекту [5, 10].

Також відомо про здатність екстракту гінкго білоби дозозалежно збільшувати кількість ендотеліальних клітин-попередників та сприяти їх проліферативній, міграційній, адгезивній та (*in vitro*) васкулогенезній здатності [11]. Екстракт гінкго білоби є екзогенним активатором гемоксигенази-1 (НО-1), який, як передбачається, поліпшує відновлення судин; екстракт гінкго білоби здатний активувати ранні та пізні ендотеліальні клітини-попередники, пригнічувати міграцію гладком'язових клітин-попередників та поліпшувати відновлення судин *in vivo* після механічної травми шляхом активації НО-1, що передбачає потенційну роль фармакологічних активаторів НО-1, як-от екстракт гінкго білоби, для захисту судин при атеросклеротичних захворюваннях [12].

Загальновідомою є також дія гінкго білоби на холінергічну систему та передачу нервового імпульсу, а саме — збільшення зворотного захоплення холіну в синапсах та підвищення щільності М-холінорецепторів у корі і гіпокампі [13].

Таким чином, основні механізми дії гінкго білоби:

- антиоксидантний (блокує розвиток вільних радикалів, активує ферменти антиоксидантних систем організму);
- антигіпоксантний (підвищує стійкість нейронів до гіпоксії);
- мембраностабілізуючий;
- нейромедіаторний (стимулює активність холінергічної і катехоламінінергічної систем);
- вазорегулюючий (нормалізує процеси мікроциркуляції, зменшує капілярну проникність, підвищує венозний тонус);
- антиагрегантний (стабілізує мембрани еритроцитів, зменшує агрегацію тромбоцитів);
- протиапоптозний (знижує спонтанний і індукований апоптоз);
- ендотеліопротекторний.

Фармакологічні ефекти цитиколіну можна умовно розділити на три групи: мембранопротекторні, нейромедіаторні та судинні. Мембранопротекторна дія реалізується завдяки активації біосинтезу основних компонентів клітинних мембран (фосфатидилхоліну, кардіоліпіну та сфінгомієліну), зниженню активності фосфоліпази А, відновленню роботи $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ ази за рахунок антиоксидантних ефектів (синтезу глутатіону), поліпшення тканинного дихання (активації цитохромоксидази) [14–17]. Нейромедіаторні та нейропластичні ефекти цитиколіну обумовлені підвищен-

ням біосинтезу ацетилхоліну, адже цитиколін є ендogenousним джерелом холіну. А здатність цитиколіну відновлювати активність ацетилхолінестерази гіпокампа та насосів Na^+/K^+ сприяє поліпшенню характеристик пам'яті. Також цитиколін вважається неспецифічним інгібітором фосфоліпази А2 на внутрішньоклітинному рівні [18].

Вищенаведені антиоксидантні та біоенергетичні ефекти реалізують комплексну нейропротекторну дію цитиколіну [9].

Сучасний арсенал комбінованих нейротропних засобів поповнився ще однією ефективною комбінацією. З точки зору обґрунтування можливості раціональної медикаментозної терапії порушень мозкового кровообігу першорядне значення мають венозна недостатність, з одного боку, та патологічна вазоконстрикція — з іншого. Тому корекція всього комплексу дисфункцій системи мозкового кровообігу, переважно на рівні мікроциркуляції, тобто запобігання спазму судин, поліпшення венозного відтоку тощо, а також нормалізація гемореологічних показників є основними напрямками терапії ішемічних станів.

На практиці часто доводиться стикатися з невиправданою поліпрагмазією, особливо у пацієнтів літнього та геріатричного віку, що само по собі небажано. У рідкісних випадках пацієнтам можуть призначати до 5–10 і більше препаратів з різними механізмами дії (наприклад, ноотропи, вазотропи, вазопротектори) одночасно, що призводить до цілої низки негативних ефектів: збільшення кількості побічних ефектів, неконтрольованості режиму лікування, посилення відомих побічних ефектів і виникнення непередбачуваних ускладнень. Спроби оптимізувати медикаментозну терапію неврологічних і психосоматичних захворювань призвели до розробки комплексних препаратів, що містять два і більше компоненти з різними механізмами дії. Ці препарати по-різному впливають на патогенез і клінічні прояви окремих хворобливих станів. Основними перевагами таких комбінованих препаратів є:

1. Можливість використання перевірених ефективних комбінацій біологічно активних речовин в одній лікарській формі.
2. Зменшення поліпрагмазії зі збереженням або поліпшенням терапевтичної ефективності.
3. Посилення комплаєнсу.
4. Підвищення економічної доступності лікування.

Водночас на українському фармацевтичному ринку недостатньо комплексних препаратів, що поєднують мембранопротекторну, холінергічну та вазопротекторну дію, етіологічно виправдану при дисфункції ЦНС при ішемічних захворюваннях [1]. Єдиний препарат із нейропротекторним та вазопротекторним механізмом дії може мати ширші клінічні та фармакологічні ефекти.

Згідно з вищеописаними властивостями цитиколіну та гінкго білоби їх синергетичний ефект в нейровазопротекторному комплексі Аксональ дозволяє очікувати більш виражені ефекти порівняно з монопрепаратами, а саме:

- значне підвищення кількості міжнейронних зв'язків;
- прискорення відновлення когнітивних і неврологічних функцій;
- поліпшення більшості порушених функцій.

Ця особливість суттєво вирізняє Аксональ серед інших нейро- і вазотропних препаратів, реалізуючи концепцію «два в одному».

Схема дозування нейровазопротекторного комплексу Аксональ гнучка — по 1–3 капсули на добу, залежно від вираженості клінічних симптомів, наявності супутніх захворювань та фармакотерапії. Це підвищує комплаєнс, що є особливо важливим для пацієнтів із порушеннями пам'яті, та зменшує ризик поліпрагмазії. Найбільш вживаним дозуванням є 1 капсула двічі на день, що дозволяє отримати 1000 мг цитиколіну та 160 мг гінкго білоби. При прийомі трьох капсул на добу рекомендовано приймати 2 капсули вранці та 1 капсулу до 18:00.

Рекомендується приймати Аксональ протягом не менше ніж 2 місяці з можливістю продовження, зважаючи на динаміку клінічних ефектів та переносимість. Комплекс протипоказаний лише у випадку індивідуальної непереносимості його компонентів, а також під час вагітності та годування груддю, що свідчить про мінімальні обмеження щодо його використання.

Мета: вивчення впливу Аксональ (комбінація цитиколіну та гінкго білоби) на функціональний стан ЦНС у пацієнтів з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань, а також порівняння його впливу з монопрепаратами цитиколіну та гінкго білоби в еквівалентних дозах при аналогічних станах.

Матеріали та методи

30 пацієнтів (13 чоловіків та 17 жінок), 65 ± 10 років, із синдромом легких або помірних когнітивних порушень при цереброваскулярних захворюваннях (артеріальній гіпертензії, церебральному атеросклерозі), які отримували препарат Аксональ по 1 капсулі 2 рази на добу впродовж 60 днів.

Легкі когнітивні порушення — зниження когнітивних здібностей порівняно з більш високим преморбідним рівнем індивідуума, яке формально залишається в межах середньостатистичної вікової норми або відхиляється від неї незначно. Зазвичай відображається у скаргах хворого, але не привертає уваги оточуючих, не викликає труднощів у повсякденному житті.

Помірні когнітивні порушення — зниження когнітивних здібностей, що явно виходить за межі вікової норми. Відображаються у скаргах індивідуума і привертають до себе увагу оточуючих. Не призводять до суттєвих труднощів у повсякденному житті, хоча можуть перешкоджати більш складним видам інтелектуальної активності.

До та після лікування усі пацієнти проходили комплексне дослідження, що включало:

- клініко-неврологічний огляд;

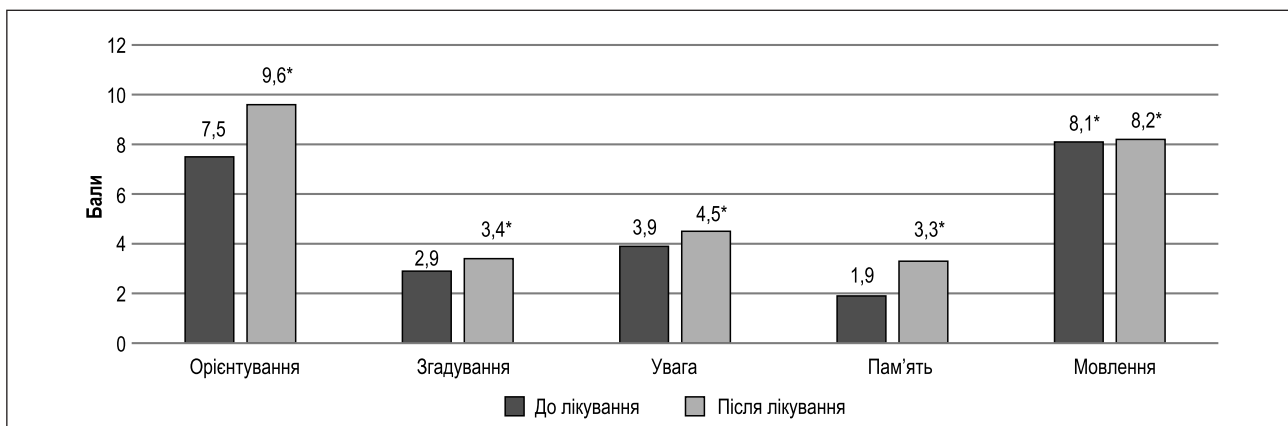


Рисунок 1. Динаміка субшкал тесту MMSE під впливом Аксональ (бали), агреговані дані 30 пацієнтів
Примітка: * – статистично вірогідна відмінність, $p < 0,05$.

— нейропсихологічне обстеження (з оцінкою психічного статусу);

— ультразвукове дослідження судин голови та ший (Toshiba Aplio 300) з визначенням лінійної систолічної швидкості кровотоку, індексів периферичного опору в загальних сонних, внутрішніх сонних, хребтових, середніх мозкових, задніх мозкових артеріях, у базиллярній артерії;

— аналіз біоелектричної активності головного мозку на 16-канальному електроенцефалографі (Neurofax EEG-1100, Nikon Kohden, Японія).

Оцінка когнітивних функцій та психологічного стану проводилась за допомогою:

- шкали дослідження психічного статусу (MMSE);
- Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA);
- госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS);
- шкали «Батарея лобної дисфункції»;
- тесту оцінки стану здоров'я (RHQ-15);
- геронтологічної шкали депресивності.

Останнім етапом було проведення порівняльного аналізу отриманих результатів з результатами попередньо проведених досліджень з монопрепаратами цитиколіну та гінкго білоби в еквівалентних дозах (шкали-опитувальники, ЕЕГ, УЗД (дуплексне сканування

магістральних судин ший та голови) при аналогічній патології в еквівалентних групах.

Усі обстеження проводилися до початку лікування та через 60 днів.

Критерії виключення:

- деменція;
- депресія;
- гострий коронарний синдром в анамнезі;
- серцева недостатність;
- ТЕЛА;
- вроджені та ревматичні вади серця;
- міастенія гравіс;
- тиреотоксикоз;
- гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі протягом трьох місяців до включення в дослідження.

Результати та обговорення

Аналіз динаміки загального стану хворих та окремих показників психоемоційних та мнестичних функцій після прийому препарату Аксональ продемонстрував зменшення частоти та інтенсивності головного болю, загальної слабкості, запаморочення, поліпшення сну та настрою. Також поліпшувалася увага, пам'ять та інші показники психічного здоров'я, що підтверджу-

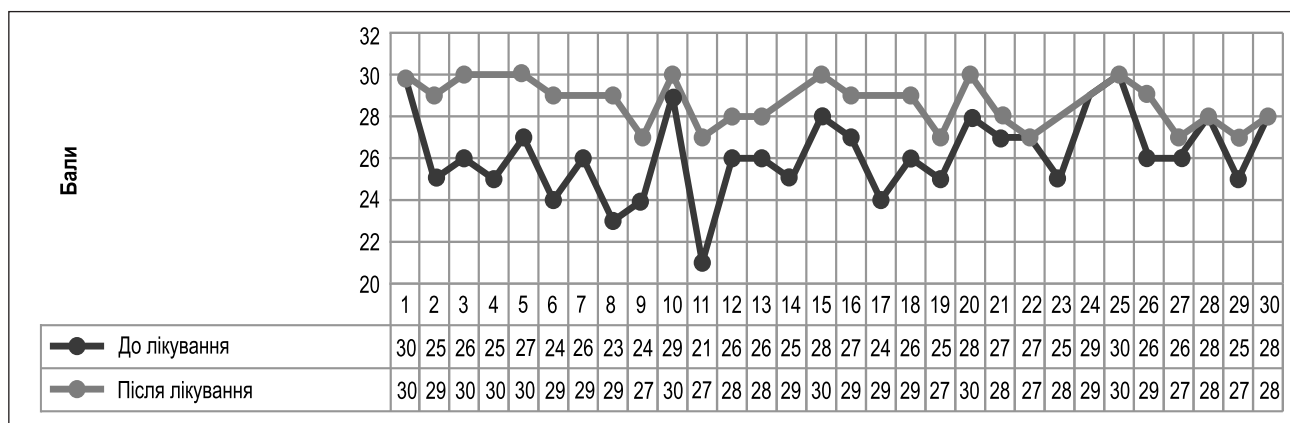


Рисунок 2. Шкала дослідження психічного статусу MMSE, пацієнти від 1-го до 30-го

валось даними тесту MMSE: у хворих статистично вірогідно ($p < 0,05$) поліпшилась орієнтація (до лікування $7,50 \pm 0,01$, після $9,60 \pm 0,04$), згадування (до лікування $2,90 \pm 0,01$, після $3,40 \pm 0,02$), увага ($3,90 \pm 0,02$ та $4,50 \pm 0,01$ відповідно), пам'ять (до лікування $1,90 \pm 0,02$, після $3,30 \pm 0,01$), мовлення (до лікування $8,10 \pm 0,02$, після $8,20 \pm 0,03$) (рис. 1).

Отримані результати дослідження вказують на позитивну динаміку когнітивних функцій.

Збільшення балів за загальною шкалою MMSE свідчить про поліпшення когнітивних функцій (рис. 2). Пацієнти продемонстрували поліпшення здатності до орієнтації в часі та просторі, поліпшення уваги, пам'яті, мовлення та візуально-конструктивних здібностей.

Стабілізація показників вказує на відсутність негативного впливу на когнітивні функції.

Також знижувався рівень депресивних симптомів (до лікування $9,9 \pm 0,03$, після $7,5 \pm 0,02$) за даними геронтологічної шкали депресивності (рис. 3).

Підвищення результатів тесту MoCA (рис. 4) у більшості пацієнтів свідчить про поліпшення їхніх когнітивних здібностей. Це включає поліпшення пам'яті, уваги, орієнтації в просторі та часі, мовлення та інших важливих когнітивних функцій.

Щодо пацієнтів, у яких результати залишилися на тому ж рівні, але все ще в межах норми, можна дійти висновку про стабілізацію їхнього когнітивного стану. Терапія допомогла запобігти подальшому погіршенню когнітивних функцій.

Отримані результати дослідження за шкалою HADS вказали на значне поліпшення психологічного стану пацієнтів після прийому препарату.

Зокрема, сильне зниження показників за шкалою тривоги свідчить про ефективність препарату щодо зменшення відчуття тривоги, напруження та страху (рис. 5).

Стабільне нульове значення або значне зниження показників за шкалою депресії вказало на те, що препарат також ефективний у боротьбі з депресивними симптомами або здатний запобігати їх розвитку (рис. 6).

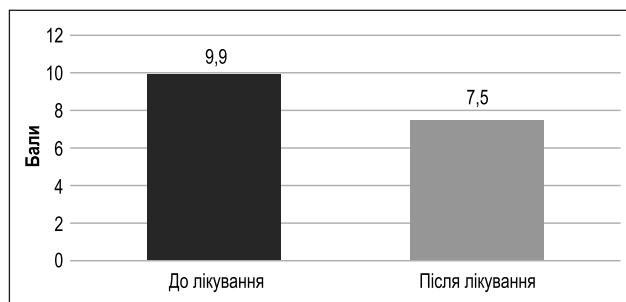


Рисунок 3. Динаміка показників геронтологічної шкали депресивності під впливом Аксональ (бали), агреговані дані 30 пацієнтів

Отримані результати дослідження за шкалою «Батарея лобної дисфункції» вказують на позитивну динаміку когнітивних функцій, зокрема тих, що пов'язані з лобними частками мозку. Збільшення або збереження максимальних балів свідчить про поліпшення виконавчих функцій (рис. 7). Пацієнти продемонстрували поліпшення здатності до планування, прийняття рішень, гнучкості мислення, контролю імпульсів та інших складних когнітивних процесів, які асоціюються з лобними частками.

Стабілізація показників на високому рівні вказує на безпечність препарату та відсутність негативного впливу на когнітивні функції.

Зменшення балів за шкалою PHQ-15 вказує на те, що більшість пацієнтів відчували поліпшення свого стану здоров'я. Це може свідчити про ефективність препарату у поліпшенні загального самопочуття (рис. 8).

У результаті проведеного нейропсихологічного обстеження було виявлено позитивну динаміку когнітивних функцій пацієнтів, що оцінювались за шкалами MoCA та MMSE. У більшості учасників спостерігалось поліпшення пам'яті, уваги, орієнтації в просторі та часі, що свідчить про ефективність застосованого препарату. Крім того, за допомогою шкал HADS та «Батарея лобної дисфункції» було відзначено значне зниження рівнів тривоги та депресії, а також поліпшення виконавчих функцій. Результати за опитувальником здоров'я пацієнтів

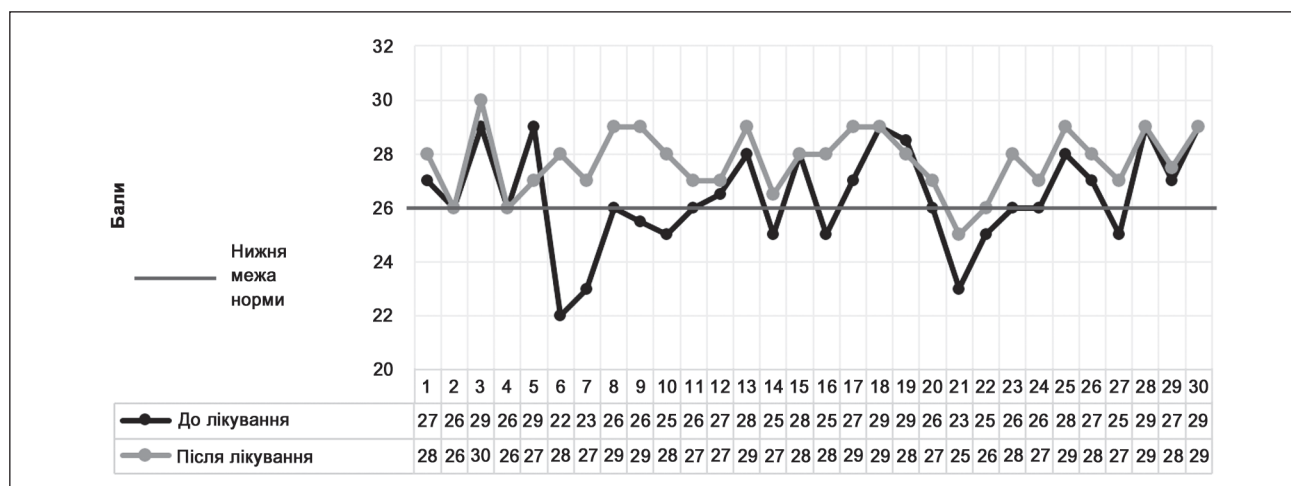


Рисунок 4. Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), пацієнти від 1-го до 30-го

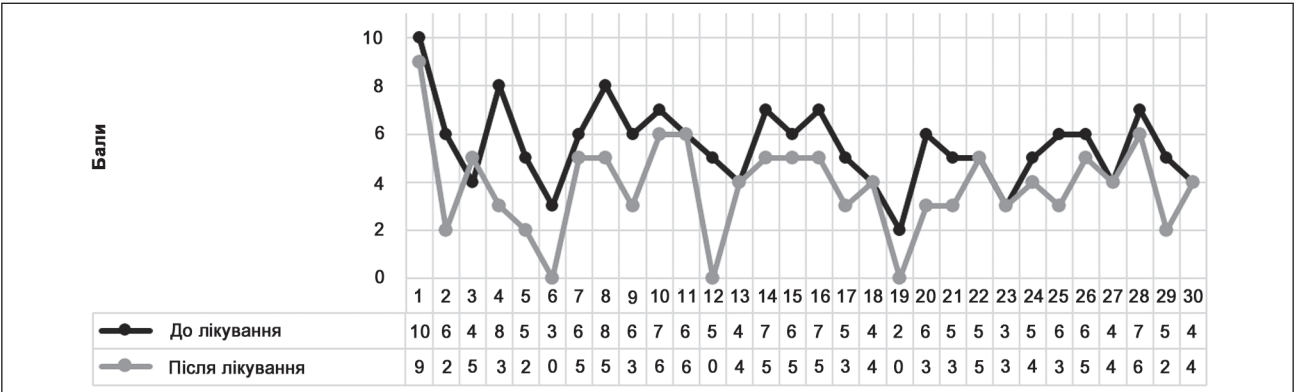


Рисунок 5. Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS) для виключення депресії при скринінгу. Оцінка динаміки тривоги, пацієнти від 1-го до 30-го

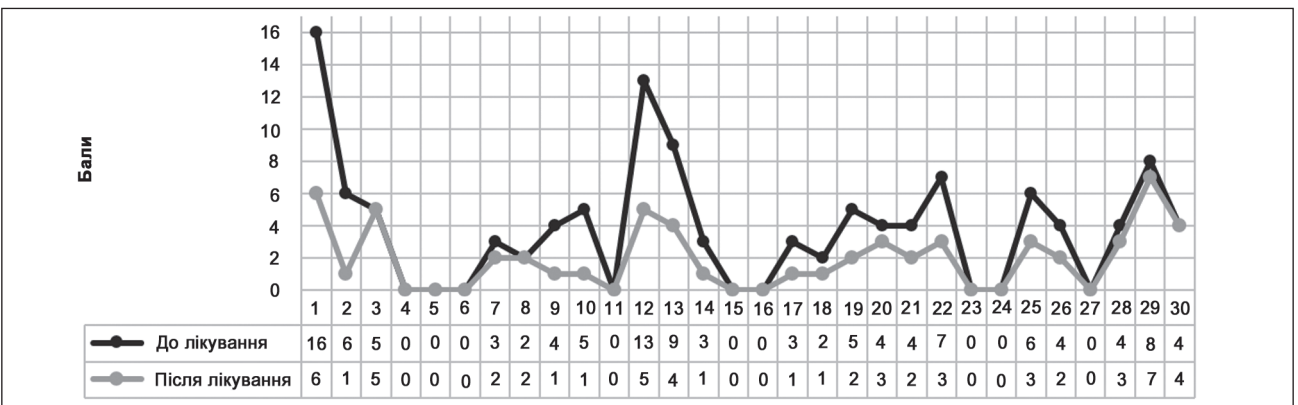


Рисунок 6. Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS) для виключення депресії при скринінгу. Оцінка динаміки депресії, пацієнти від 1-го до 30-го

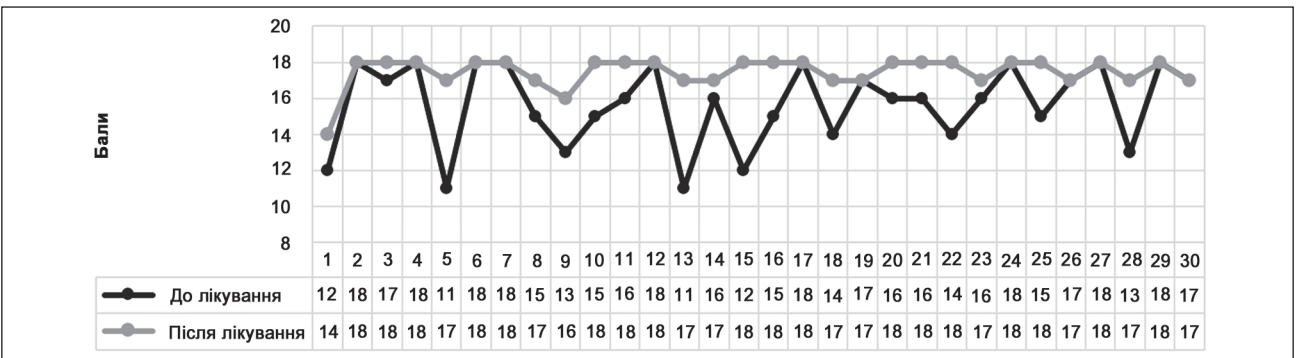


Рисунок 7. Шкала «Батарея лобної дисфункції», пацієнти від 1-го до 30-го

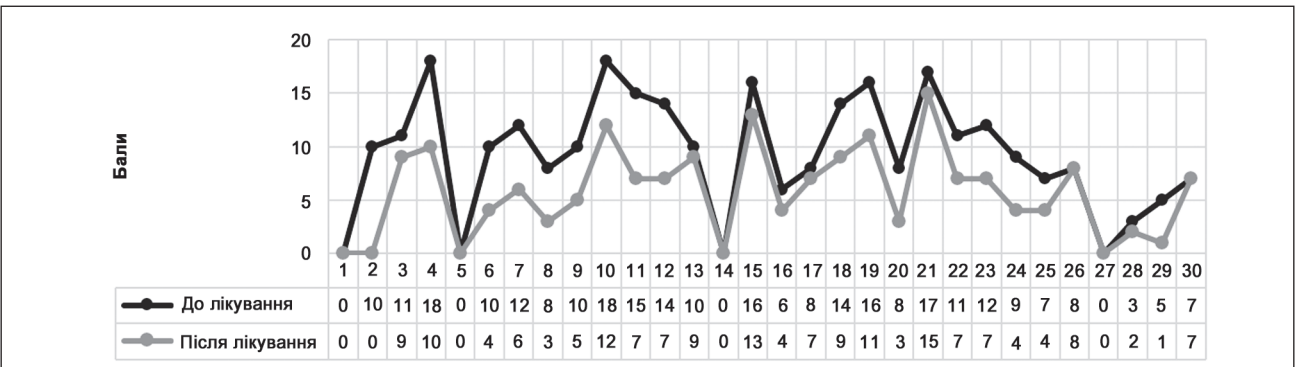


Рисунок 8. Тест оцінки якості життя (PHQ-15), пацієнти від 1-го до 30-го

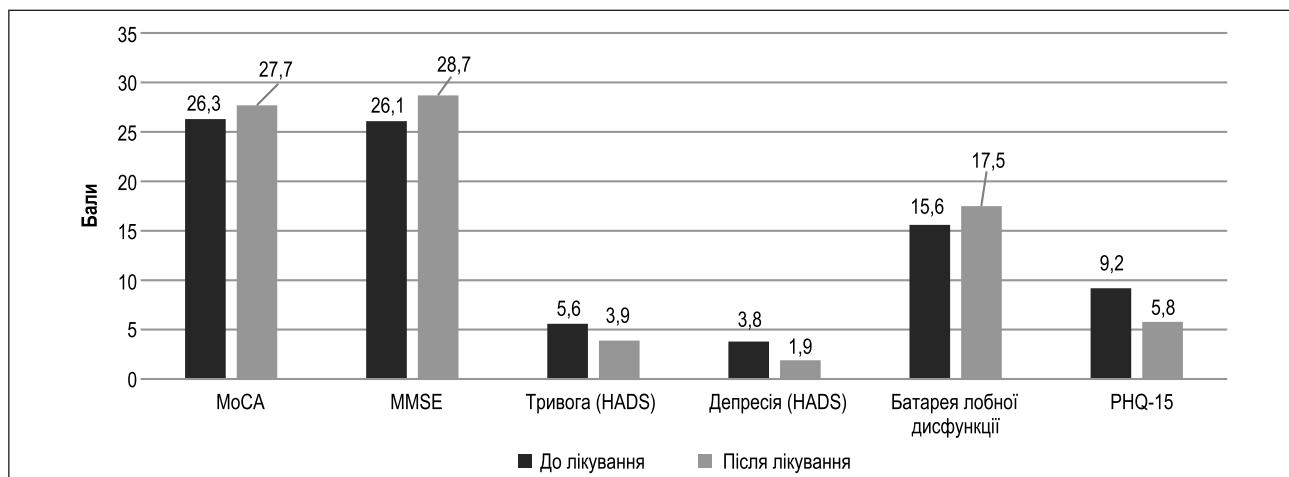


Рисунок 9. Висновок за результатами нейропсихологічного обстеження щодо динаміки функцій, агреговані дані 30 пацієнтів

ента (PHQ-15) підтвердили загальне поліпшення самопочуття пацієнтів. Таким чином, препарат показав свою ефективність у стабілізації та поліпшенні когнітивних і психічних функцій пацієнтів (рис. 9).

За даними УЗД голови та шиї, у досліджуваних пацієнтів після прийому Аксональ упродовж 60 днів поліпшувалася церебральна гемодинаміка в окремих судинах каротидного басейну (табл. 1). Так, під впливом препарату Аксональ у хворих статистично вірогідно збільшилася лінійна систолічна швидкість кровотоку у внутрішніх сонних та середніх мозкових артеріях обох каротидних басейнів, яка була знижена до початку лікування. Також слід відмітити, що у більшості пацієнтів (83,3 %) до лікування препаратом Аксональ відмічались ознаки венозної дисциркуляції (перевантажені вени Галена і Розенталя), після лікування ознаки незначної венозної дисциркуляції реєструвалися тільки у 17,7 % пацієнтів.

Курсовий прийом Аксональ у пацієнтів з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань справляв регулюючий вплив на мозковий кровообіг, збільшивши знижену

лінійну систолічну швидкість кровотоку в симетричних внутрішніх сонних та середніх мозкових артеріях на 4–13 %.

Аналіз структури біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань після курсового прийому препарату Аксональ показав, що останній викликає реорганізацію частотно-амплітудних параметрів ЕЕГ: посилює інтенсивність альфа-ритму та знижує діапазон повільних ритмів (дельта та тета) (рис. 10).

Так, у хворих з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань прийом препарату Аксональ протягом 60 діб статистично вірогідно ($p < 0,05$) збільшив інтенсивність альфа-ритму в лобній, центральній, скроневій та потиличній ділянках на фоні тенденції до збільшення частоти альфа-ритму переважно в потиличній ділянці мозку (табл. 2 та рис. 10).

ЕЕГ-портрети динаміки повільних ритмів мають півкульові особливості. У правій півкулі інтенсивність дельта-ритму статистично вірогідно ($p < 0,05$)

Таблиця 1. Динаміка лінійної систолічної швидкості кровотоку (ЛСШК) в судинах каротидного та вертебробазиллярного басейнів під впливом Аксональ, см/с

Судина	Судини правого каротидного і вертебробазиллярного басейнів			Судини лівого каротидного і вертебробазиллярного басейнів		
	До лікування	Після лікування	%	До лікування	Після лікування	%
ЗагСА	66,2 ± 1,5	71,1 ± 1,6	7,4	73,2 ± 1,5	81,1 ± 1,6	10,7
ВСА	60,2 ± 1,4	68,6 ± 1,5*	13,9	60,2 ± 1,6	66,2 ± 1,7*	9,9
ХА	37,9 ± 1,5	39,8 ± 1,8	5,0	40,1 ± 1,5	43,1 ± 1,4	7,4
СМА	88,9 ± 1,7	96,4 ± 1,6*	8,4	90,6 ± 1,5	95,8 ± 1,6*	5,7
ЗМА	50,2 ± 1,5	54,1 ± 1,4	7,7	50,2 ± 1,6	54,5 ± 1,8	8,5
БА	56,7 ± 1,6	59,2 ± 1,3	4,4			

Примітки: загальні сонні (ЗагСА), внутрішні сонні (ВСА), хребтові (ХА), середні мозкові (СМА), задні мозкові (ЗА), базиллярні (БА) артерії; * – статистично вірогідна відмінність, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Динаміка альфа-ритму під впливом Аксональ, мкВ

Ділянка	Права півкуля		Ліва півкуля	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лобна	1,26 ± 0,07	1,67 ± 0,01*	1,28 ± 0,07	1,69 ± 0,02*
Центральна	1,31 ± 0,08	1,83 ± 0,02*	1,34 ± 0,02	1,84 ± 0,02*
Скронева	0,99 ± 0,04	1,53 ± 0,001*	1,10 ± 0,05	1,570 ± 0,001*
Потилична	1,45 ± 0,06	2,33 ± 0,03*	1,46 ± 0,08	2,30 ± 0,03*

Примітка: * — статистично вірогідна відмінність, $p < 0,05$.

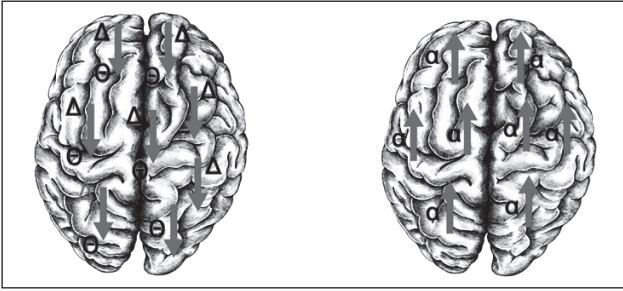


Рисунок 10. Динаміка інтенсивності основних ритмів ЕЕГ у хворих на хронічну ішемію мозку на тлі цереброваскулярних захворювань під впливом курсового прийому Аксональ 60 діб

знижується у лобній (до лікування $1,20 \pm 0,07$, після $0,75 \pm 0,01$ мкВ), центральній ($1,10 \pm 0,07$ та $0,71 \pm 0,01$ мкВ відповідно), скроневій (до лікування $0,94 \pm 0,06$, після $0,71 \pm 0,07$ мкВ) та потиличній (до лікування $1,10 \pm 0,04$, після $0,76 \pm 0,05$ мкВ) ділянках, у лівій півкулі — тільки в лобній (до лікування $1,04 \pm 0,06$, після $0,84 \pm 0,02$ мкВ), центральній (до лікування $0,96 \pm 0,03$, після $0,87 \pm 0,01$ мкВ), скроневій (до лікування $0,82 \pm 0,03$, після $0,69 \pm 0,01$ мкВ) ділянках.

Інтенсивність в діапазоні **тета-ритму** під впливом Аксональ вірогідно ($p < 0,05$) знизилася тільки в правих лобних (до лікування $1,10 \pm 0,02$, після $0,81 \pm 0,01$ мкВ), центральній (до лікування $0,98 \pm 0,03$, після $0,86 \pm 0,01$ мкВ), скроневій (до лікування $0,74 \pm 0,03$, після $0,62 \pm 0,02$ мкВ) та потиличній (до лікування $0,96 \pm$

$\pm 0,01$, після $0,82 \pm 0,01$ мкВ) ділянках та в лівій потиличній ділянці (до лікування $0,92 \pm 0,02$, після $0,79 \pm 0,01$ мкВ).

Таким чином, аналіз динаміки ЕЕГ у хворих з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань дозволив виявити гармонізуючий вплив препарату Аксональ на біоелектричну активність головного мозку: зниження інтенсивності в діапазоні повільних ритмів на фоні збільшення інтенсивності альфа-ритму та тенденцію до збільшення частоти альфа-ритму, що свідчить про об'єктивне поліпшення метаболічної активності мозку.

Також було проведено **порівняльний аналіз динаміки когнітивних показників, біоелектричної активності та показників гемодинаміки головного мозку під впливом 2-місячного застосування Аксональ з аналогічними дослідженнями монопрепаратів гінкго білоби та цитиколіну, що були проведені нами раніше за таким же дизайном.** Відмічена стійка тенденція більшого поліпшення показників під впливом препарату Аксональ порівняно як з монотерапією гінкго білобою, так і цитиколіном в еквівалентних добових дозуваннях (гінкго білоба 160 мг, цитиколін 1000 мг), що відображено на рис. 11–13.

Результати 2-місячних спостережень дозволили виявити перевагу позитивної терапевтичної динаміки Аксональ порівняно з монотерапією гінкго білобою та цитиколіном, що дозволяє рекомендувати пацієнтам з ХІМ проведення курсу прийому Аксональ від 60 діб.

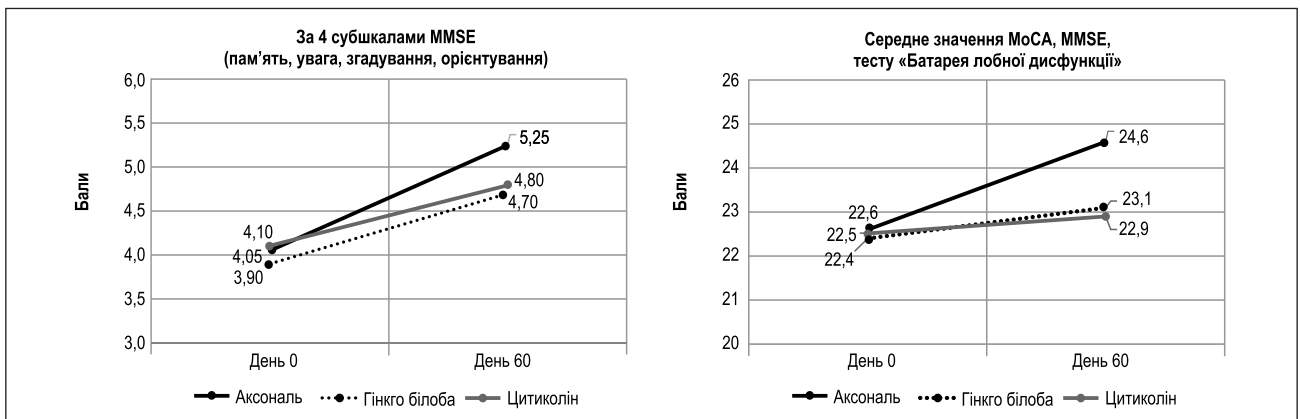


Рисунок 11. Динаміка середніх значень суми показників когнітивних функцій на фоні 2-місячного прийому Аксональ, гінкго білоби, цитиколіну

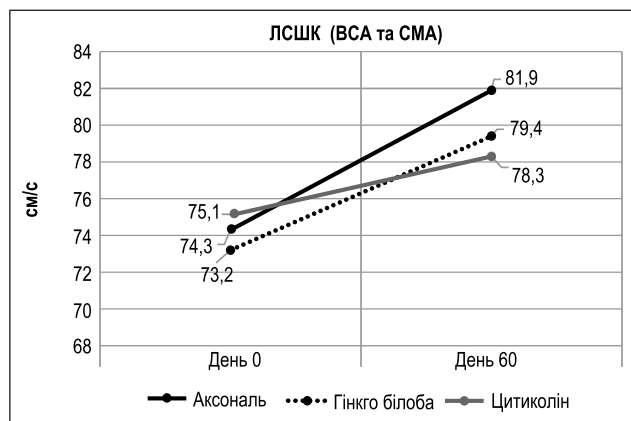


Рисунок 12. Динаміка середніх значень суми показників ЛСШК (с/с) у судинах каротидного та вертебробазиллярного басейнів на фоні прийому Аксональ, гінкго білоби, цитиколіну

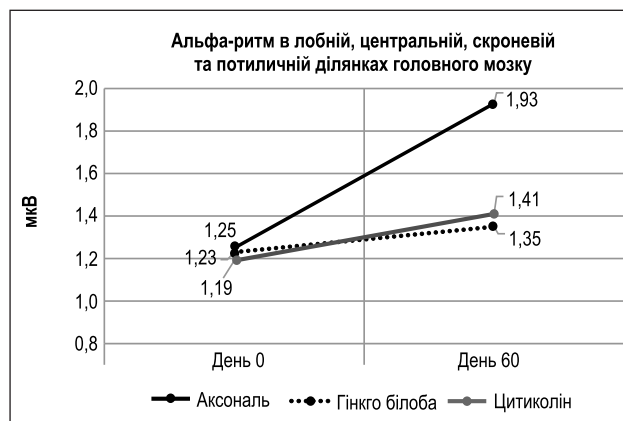


Рисунок 13. Динаміка середнього значення суми показників біоелектричної активності головного мозку (мкВ) на фоні прийому Аксональ, гінкго білоби, цитиколіну

Таким чином, у результаті проведених комплексних клінічних досліджень було встановлено позитивний вплив препарату Аксональ на функціональний стан центральної нервової системи у пацієнтів з легкими та помірно вираженими когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань. Аксональ вірогідно поліпшував усі компоненти когнітивної сфери: орієнтацію, увагу, обробку інформації, логічне мислення, пам'ять. Крім того, усував немотивовані коливання настрою, поліпшував загальне самопочуття, самооцінку та якість життя.

Полімодальність дії Аксональ дозволяє рекомендувати його широке застосування при багатьох захворюваннях в неврології. Прийом препарату Аксональ у пацієнтів з когнітивними порушеннями при хронічній ішемії мозку на тлі цереброваскулярних захворювань поліпшує функціональний стан ЦНС, що характеризується поліпшенням психоемоційного стану, церебральної гемодинаміки, венозного відтоку та позитивною реорганізацією біоелектричної активності головного мозку. Слід відмітити, що ці ефекти отримані після застосування Аксональ впродовж 2 місяців, що свідчить про його ефективність при відносно короткому курсі терапії.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Кузнецова С.М., Шулъженко Д.В. Екстракт гінкго білоби в стратегії лікування хронічних судинних захворювань головного мозку. *Міжнар. неврол. журн.* 2015. № 2. С. 109-115.
- Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапишина І.А. Білобил Інтенс в лікуванні хворих з дисциркуляторною енцефалопатією, ускладненою атеросклерозом та артеріальною гіпертензією. *Міжнар. неврол. журн.* 2012. № 6. С. 9-14. www.umj.com.ua/uk/publikatsia-243284-nejroproteksiya-ta-vazoproteksiya-strategiya-zahistu-mozku-dva-v-odnomu.
- Бурчинський С.Г., Холін В.О. Стрес, цереброваскулярна патологія та судинна деменція: від різноманіття шляхів

патогенезу — до мультимодальної фармакотерапії. *Укр. мед. часопис.* 2023. № 1(2)(153). С. 23-27. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.240823.

4. Olanrewaju John Afees, Owolabi Joshua Oladele, Simon Peniel Oluwatoni, et al. *Ginkgo Biloba aqueous extract attenuated MDMA-induced Neurodegeneration and its accompanying memory aberrations in experimental Wistar rats model Sunday. Phytomedicine Plus.* 2021 Nov;1, Iss. 4:1001-23.

5. Kampkötter A., Pielski T., Rohrig R., Timpel C., Chovolou Y., Wätjen W., Kahl R. *The Ginkgo biloba extract EGb761 reduces stress sensitivity, ROS accumulation and expression of catalase and glutathione S-transferase 4 in Caenorhabditis elegans. Pharmacol. Res.* 2007;55(2):139-147.

6. Yoshitake T., Yoshitake S., Kehr J. *The ginkgo biloba extract Egb 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. Brit. J. Pharmacol.* 2010;159:659-668.

7. Stoll S., Scheuer K., Pohl O. et al. *Ginkgo biloba extract (EGb 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse. Pharmacopsychiatry.* 1996;29:144-149.

8. DeFeudis F.V., Drieu K. *Ginkgo biloba extract (Egb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. Curr. Drug Targets.* 2000;1:25-58.

9. Yoo D.Y., Nam Y., Kim W., Yoo K.Y., Park J., Lee C.H., Hwang I.K. *Effects of Ginkgo biloba extract on promotion of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus in C57BL/6 mice J. Vet. Med. Sci.* 2010;1008230321-1008230321.

10. Chudhary M., Zhang C., Song S., Ren X., Kong L. *Ginkgo biloba delays lightinduced photoreceptor degeneration through antioxidant and antiapoptotic properties Exper. Ther. Med.* 2021;21(6):1-8.

11. Chen J., Wang X., Zhu J., Shang Y., Guo X., Sun J. *Effects of Ginkgo biloba extract on number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood. J Cardiovasc Pharmacol.* 2004 Mar;43(3):347-52. doi: 10.1097/00005344-200403000-00004. PMID: 15076217.

12. Wu T.C., Chen J.S., Wang C.H. et al. *Activation of heme oxygenase-1 by Ginkgo biloba extract differentially modulates endothelial and smooth muscle-like progenitor cells for vascular*

repair. *Sci Rep.* 2019;9:17316. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53818-7>.

13. Singh S.K., Srivastav S. Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2019;16(3):666-674. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00767-8>.

14. Bruce S.E., Werner K., Preston B.F., Baker L.M. Improvements in concentration, working memory and sustained attention following consumption of a natural citicoline-caffeine beverage. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014;65:1003-1007.

15. Knott V., De La Salle S., Choueiry J. et al. Neurocognitive effects of acute choline supplementation in low, medium and high performer healthy volunteers. *Pharm. Biochem. Behav.* 2015;131:119-129.

16. Gareri P., Cotroneo A.M., Castagna A. et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: The IDEALE study. *Clin. Interv. Aging.* 2013;8:131-137.

17. Christen Y. Ginkgo biloba and neurodegenerative disorders. *Front. Biosci.* 2004;9(1-3):3091-3104.

18. Farooqui A.A., Litsky M.L., Farooqui T., Horrocks L.A. Inhibitors of intracellular phospholipase A2 activity: their neurochemical effects and therapeutical importance for neurological disorders. *Brain Res Bull.* 1999;49:139-53.

19. Cruz R., Almaguer W.M., Bergado J.R. Glutathione in cognitive function and neurodegeneration. *Rev. Neurol.* 2003;36(9):877-886.

Отримано/Received 28.09.2024

Рецензовано/Revised 08.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 20.11.2024

Information about authors

V. Kuznetsov, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kuznetsov66@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5035-6086>

I. Glazovska, Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: iglazovska@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3032-7832>

A. Kuznietsova, National University of Kyiv-Mohyla Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: iAnnaKuz2015@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-2978-3282>

O. Kobush, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: lenakobush80@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-0311-3406>

Conflicts of interests. Not declared.

V.V. Kuznetsov¹, I.I. Glazovska², A.V. Kuznietsova³, O.M. Kobush¹

¹State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³National University of Kyiv Mohyla Academy, Kyiv, Ukraine

Evaluation of the effectiveness of the neurovasoprotective complex Axonal in patients with cognitive impairment in chronic cerebral ischemia on the background of cerebrovascular diseases

Abstract. The article presents an analysis of the dynamics of cognitive functions, indicators of cerebral hemodynamics (based on ultrasound examination of the major head and neck arteries), brain bioelectric activity (according to electroencephalography data) in patients with chronic cerebral ischemia receiving a course (60 days) of Axonal, as well as a comparative analysis of the dynamics of these indicators with those of monopreparations of citicoline and ginkgo biloba in equivalent doses for this diagnosis. Comprehensive clinical studies revealed a positive effect of Axonal on the functional state of the central nervous system in individuals with mild and moderate cognitive impairment in chronic cerebral ischemia on the background of cerebrovascular diseases. The drug was effective in stabilizing cognitive and mental functions, improving cerebral hemodynamics in certain vessels of the carotid basin as evidenced by a statistically significant increase in the linear systolic blood flow

velocity in the internal carotid and middle cerebral arteries, which was reduced before treatment, improved venous outflow, harmonizing the bioelectric activity of the brain, reducing the intensity in the range of slow rhythms against the background of an increase in the intensity of the alpha rhythm and a tendency to increase in its frequency. A comparative analysis of the effectiveness of a complex of Axonal and monopreparations of ginkgo biloba and citicoline in chronic brain ischemia was also conducted. There was a steady trend towards better dynamics of cognitive indicators, bioelectric activity and cerebral hemodynamics when using Axonal compared to monotherapy with ginkgo biloba and citicoline in equivalent daily dosages (ginkgo biloba 160 mg, citicoline 1000 mg).

Keywords: Axonal; complex of citicoline and ginkgo biloba; cerebral vascular pathology; chronic cerebral ischemia; cognitive functions; vasoprotection; neuroprotection

Дана інформація надана ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація щодо будь-якого продукту, може не повною мірою відповідати тексту етикетування/маркування. Будь ласка, ознайомтесь з повним текстом етикетування/маркування для отримання точної інформації щодо продуктів, які розглядаються в публікації, до їх призначення пацієнтам

Матеріал дійсний до: 28.02.2030

