

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ТОВ «НВО «ФАРМАТРОН»**

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ
ЛИСТ**

про наукову (науково-технічну) продукцію, отриману за результатами наукової, науково-технічної та науково-організаційної діяльності підприємств, установ, організацій Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Національної академії медичних наук України, призначену для практичного застосування у сфері охорони здоров'я

м. Київ - 2022

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ТОВ «НВО «ФАРМАТРОН»**

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ
ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

Випуск з проблеми

«Фармакологія та фармакотерапія»

**Підстава: рішення Вченої ради ДУ «Інститут
фармакології та токсикології НАМН України»,
протокол № 2 від 16 лютого 2022 р.;
рецензія експерта МОЗ України**

Напрямок впровадження:

«Неврологія»

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ТОВ «НВО «ФАРМАТРОН»

АВТОРИ:

доц. А.В.Демченко
проф. І.Ф.Беленічев
проф. В.І.Боброва
проф. Л.І.Кучеренко
проф. Н.О.Горчакова

РЕЦЕНЗЕНТ:

Бачинська Н.Ю., д. мед. н.,
професор, завідувачка відділом
вікової фізіології та патології
нервової системи ДУ Інституту
геронтології ім. В.Ф.Чеботарьова
НАМН України

м. Київ - 2022

Суть впровадження: призначено для підвищення ефективності комплексного лікування хворих з хронічною ішемією головного мозку (яка супроводжується зниженням працездатності, швидкою втомлюваністю, головним болем, запамороченнями, похитуванням при ходьбі, порушенням сну, дратівливістю, тривожністю, погіршенням концентрації уваги та пам'яті) а саме, для корекції провідних ланок патогенезу, а також покращення і стабілізації когнітивних функцій, корекції психоемоційних, вегетативних розладів та інших клінічних проявів цереброваскулярних захворювань шляхом додаткового призначення до базової терапії згідно клінічного протоколу (Наказ МОЗ України від 17.08.2007 № 487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія») Тіоцетаму (ампульний розчин) дозою 20,0 мл внутрішньовенно крапельно в розведенні на 100,0 мл 0,9% розчину натрію хлориду (тіотриазоліну – 500 мг, пірацетаму – 2000 мг) протягом 10 днів, потім таблеток Тіоцетам-форте (пірацетам 400 мг + тіотриазолін 100 мг) по 1 таблетці тричі на день впродовж 30 днів.

Пропонується для впровадження в лікувально-профілактичних закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних) неврологічного профілю.

Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) залишаються всесвітньою глобальною медико-соціальною проблемою. Високі показники смертності (2014 р. – 204,8 і прогнозована до 2030 р. – 217-225 на 100 тис. населення) та інвалідності, величезні витрати на лікування, реабілітацію, вторинну профілактику, догляд за хворими роблять проблему ЦВЗ в Україні загальнонаціональною. В Україні для визначення хронічних форм ЦВЗ використовуються синонімічні терміни - хронічна ішемія мозку (ХІМ) та дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ). На сьогодні ХІМ є найбільш частим чинником розвитку набутих когнітивних розладів (КР), які здатні прогресувати до деменції. Доведено, що клінічні прояви ХІМ та структурні зміни головного мозку обумовлені пригніченням біоенергетичних процесів, розвитком глутаматної ексайтотоксичності, гіперпродукцією активних форм кисню (АФК), зниженням активності антиоксидантної системи, активацією апоптозу в мозковій тканині. В цьому напрямку для клінічної неврології є важливим вивчення стану ендогенної антиоксидантної системи, у функціонуванні якої провідну роль відіграє тіол-дисульфідна система, а ключовим клітинним антиоксидантом є глутатіон.

В патогенезі ЦВЗ поряд з порушеннями нейрометаболізму певне значення має і церебральна дисциркуляція, яка пов'язана з розвитком ендотеліальної дисфункції (ЕД). Саме цим визначається актуальність ранньої діагностики КР та своєчасного призначення адекватної терапії, з динамічною оцінкою її ефективності у хворих на ХІМ. Попередніми дослідженнями доведено, що в умовах оксидативного стресу під дією АФК в першу чергу окислювальній модифікації піддаються саме молекули білків, що призводить до втрати їх біологічної активності. На сьогодні перспективним напрямком дослідження залишається вивчення особливостей окислювальної модифікації білків (ОМБ), активності системи глутатіону, вмісту гомоцистеїну (ГЦ) та стабільних

метаболітів оксиду азоту (NO) у хворих з різними стадіями ДЕ, що в науковій літературі відображено недостатньо. Сучасна стратегія терапії хронічної ішемії мозку (ХІМ) передбачає комплексний етіопатогенетичний підхід, спрямований на лікування основного судинного захворювання, яке призвело до її розвитку, корекцію провідних ланок патогенезу, а також покращення і стабілізацію КФ, корекцію психоемоційних, вегетативних розладів та інших клінічних проявів цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ).

У цьому відношенні інтерес представляє широко відомий лікарський препарат Тіоцетам, який володіє ноотропними, протиішемічними, антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями та активно застосовується в неврологічній практиці у вигляді ін'єкційних розчинів і таблеток для лікування ішемічного інсульту та його наслідків, таких як порушення мовлення, при психічних та соматичних розладах, зниженні активності, порушеннях емоційної сфери; для лікування (у відновлювальному періоді) судинної, токсичної та травматичної енцефалопатії; для усунення абстинентного синдрому при алкогольній інтоксикації, при діабетичній енцефалопатії.

Останніми дослідженнями встановлено, що Тіоцетам виступає як скавенджер активних форм NO, може підвищувати його біодоступність, підсилювати дію L-аргініну і виявляти ендотеліопротективну дію. Крім того, Тіоцетам здатний переривати NO-залежні механізми нейроапоптозу.

З метою вивчення клініко-нейропсихологічної, молекулярно-біохімічної та нейрофізіологічної ефективності призначення нейропротективних препаратів, в динаміці обстежено 180 хворих на ХІМ, які лікувались згідно клінічного протоколу (Наказ МОЗ України від 17.08.2007 № 487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія»), та залежно від схеми лікування були розподілені на 2 групи: хворі першої, основної групи (60 пацієнтів, середній вік – $53,80 \pm 7,05$ років) приймали базову терапію згідно клінічного протоколу та додатково до неї – Тіоцетам (ампульний розчин) дозою 20,0 мл внутрішньовенно крапельно в розведенні на 100,0 мл 0,9 % розчину натрію хлориду (тіотриазоліну – 500 мг, пірацетаму – 2000 мг) – 10 днів, потім – таблетки Тіоцетам-форте (пірацетам 400 мг + тіотриазолін 100 мг) по 1 таблетці тричі на день впродовж 30 днів; пацієнти другої групи – групи порівняння (120 пацієнтів, середній вік – $55,67 \pm 8,35$ років) отримували базову терапію згідно протоколу без застосування Тіоцетаму. Групи хворих були зіставні за віком, статтю, освітою, стадією ДЕ. При введенні Тіоцетаму до базової схеми лікування у хворих на ХІМ першої, основної, групи достовірно зменшилась кількість скарг на головний біль, запаморочення, похитування при ходьбі, порушення сну, дратівливість, тривожність, зросла концентрація уваги та поліпшилась пам'ять зрівняно з пацієнтами 2 групи порівняння, які Тіоцетам не отримували (див. табл. 1).

Після курсового лікування першої групи (з додатковим призначенням до базової терапії Тіоцетаму) у хворих на ХІМ зменшились скарги на швидку

стомлюваність – 61,1%, зниження працездатності – 60,9%, дратівливість – 53,3%, похитування при ходьбі – 52,6%, запаморочення – 52,4%, головний біль – 47,6%, зниження концентрації уваги та пам'яті – 44,0%, порушення сну – 42,1% та тривожність – 35,0%. Після закінчення лікування в першій групі пацієнтів встановлені статистично значимі позитивні зміни в когнітивній та психоемоційній сферах.

Таблиця 1

Характеристика змін скарг у хворих на хронічну ішемію головного мозку при лікуванні Тіоцетамом

Симптоми	Групи пацієнтів	Візити			p (візити 1–3)
		1	2	3	
Зниження працездатності	1-а	76,7%	36,7%	30,0%	$\chi^2=10,56$; 0,001
	2-а	73,3%	46,7%	53,3%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Швидка стомлюваність	1-а	60,0%	26,7%	23,3%	$\chi^2=9,09$; 0,003
	2-а	56,7%	33,3%	36,7%	$\chi^2=4,17$; 0,041
Похитування при ходьбі	1-а	63,3%	33,3%	30,0%	$\chi^2=8,1$; 0,004
	2-а	60,0%	36,7%	36,7%	$\chi^2=5,14$; 0,023
Головний біль	1-а	70,0%	43,3%	36,7%	$\chi^2=8,1$; 0,004
	2-а	73,3%	50,0%	46,7%	$\chi^2=6,13$; 0,013
Запаморочення	1-а	70,0%	40,0%	33,3%	$\chi^2=9,09$; 0,003
	2-а	70,0%	46,7%	43,3%	$\chi^2=6,13$; 0,013
Зниження концентрації уваги та пам'яті	1-а	83,3%	50,0%	46,7%	$\chi^2=9,09$; 0,003
	2-а	80,0%	66,7%	56,7%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Дратівливість	1-а	50,0%	33,3%	23,3%	$\chi^2=4,17$; 0,041
	2-а	53,3%	30,0%	33,3%	$\chi^2=3,20$; 0,074
Тривожність	1-а	66,7%	43,3%	43,3%	$\chi^2=5,14$; 0,023
	2-а	63,3%	40,0%	46,7%	$\chi^2=2,29$; 0,131
Порушення сну	1-а	63,3%	36,7%	36,7%	$\chi^2=6,13$; 0,013
	2-а	60,0%	40,0%	43,3%	$\chi^2=3,20$; 0,074

Суттєво знизились рівні як РТ, так і ОТ за шкалою Спілберґера–Ханіна – на 4,5% і 1,7% ($p<0,001$) відповідно, а також виразність депресивних симптомів за шкалою Бека – на 8,9 % ($p<0,001$). За результатом лікування Тіоцетамом у пацієнтів значно зменшилась виразність КР, про що свідчила позитивна динаміка результатів нейропсихологічного тестування. Так, суттєво збільшився загальний сумарний бал за шкалами МоСА на 4,4 % ($p<0,001$), БТЛД на 2,7 % ($p=0,001$) та ТМГ на 14,3 % ($p=0,001$). За результатами лікування Тіоцетамом встановлено покращення показників, які характеризували конструктивний праксис, зорово-просторову координацію, оцінених за допомогою ТМГ. Результати нейропсихологічного тестування підтверджувались об'єктивними даними нейрофізіологічного дослідження. У хворих, які приймали Тіоцетам, за результатами проведеного дослідження встановлено позитивний вплив

препарату на тривалість ЛП Р300 КВП. Виявлено вплив Тіоцетаму на біоелектричну активність головного мозку (БЕМ) - зниження абсолютної спектральної потужності ритму та відносної спектральної потужності ритму $\beta 1$ -піддіапазону в обох півкулях, абсолютної спектральної потужності ритму та відносної спектральної потужності ритму $\beta 2$ -піддіапазону в правій півкулі, а також патологічної внутрішньопівкульної синхронізації ритмів переважно δ -діапазону в обох півкулях. У роботі вивчено зміни показників системи глутатіону в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів хворих на ХІМ при лікуванні Тіоцетамом.

Після десятиденного парентерального застосування Тіоцетаму встановлено достовірне зниження активності глутатіонтрансферази на 18,0% ($p=0,041$) та підвищення глутатіонредуктази на 45,1% ($p=0,021$) і глутатіонпероксидази на 12,3% ($p=0,003$) порівняно з аналогічними показниками на початку лікування; вмісти SH-груп і відновленого глутатіону майже не змінилися. Після завершення курсу лікування Тіоцетамом, наприкінці перорального періоду прийому (3-й візит), встановлено вірогідне зниження активності глутатіонтрансферази на 21,2 % ($p=0,009$) та підвищення глутатіонредуктази на 49,0% ($p=0,001$) і глутатіонпероксидази на 13,1% ($p=0,002$) порівняно з цими показниками на початку лікування. Курсове лікування з використанням Тіоцетаму при додатковому введенні його до базової терапії всі пацієнти перенесли добре. Проведено оцінку ефективності дії Тіоцетаму за шкалою загального клінічного враження у хворих на ХІМ. Як видно з рис.1, за цією шкалою у хворих, які приймали Тіоцетам, відмічено: значне поліпшення – 53,3%, помірне поліпшення – 33,3%, мінімальне поліпшення – 10% та відсутність змін – 3,3%, тобто значне та помірне поліпшення мали більшість пацієнтів – 86,6%.

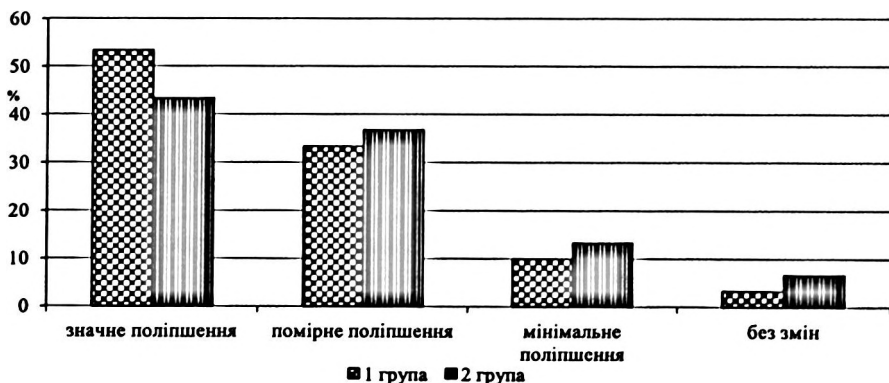


Рис. 1. Клінічна ефективність Тіоцетаму у хворих на ХІМ за шкалою загального клінічного враження

Висновки. Нейропротективний препарат Тіоцетам (ампульний розчин) був застосований у хворих на хронічну ішемію мозку дозою 20,0 мл внутрішньовенно крапельно в розведенні на 100,0 мл 0,9% розчину натрію хлориду (тіотриазоліну – 500 мг, пірацетаму – 2000 мг) протягом 10 днів, потім Тіоцетам-форте (таблетки, що містять пірацетаму 400 мг і тіотриазоліну 100 мг) по 1 таблетці тричі на день впродовж 30 днів додатково до базової терапії (базова терапія згідно клінічного протоколу за Наказом МОЗ України від 17.08.2007 № 487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія»).

Нами встановлено, що додаткове призначення ампульного розчину Тіоцетаму, а потім таблеток Тіоцетам-форте до базової терапії значно підвищило ефективність проведеної терапії в основній групі пацієнтів у порівнянні з контрольною групою. Так, за оцінкою ефективності дії Тіоцетаму за шкалою загального клінічного враження у хворих на хронічну ішемію мозку значне та помірне поліпшення мали більшість пацієнтів основної групи – 86,6%. Значно покращились когнітивні функції пацієнтів та їх психоемоційний стан, що підтверджено даними комплексного нейропсихологічного тестування, а також був відзначений позитивний вплив на тривалість латентного періоду Р300 когнітивного викликаного потенціалу за результатами нейрофізіологічного дослідження. Крім того, прийом Тіоцетаму мав нівелюючий вплив на клінічні прояви хронічної ішемії мозку, особливо значно зменшилась кількість скарг на зниження працездатності, концентрації уваги та пам'яті, швидку стомлюваність, запаморочення та головний біль.

Курсове лікування з додатковим призначенням Тіоцетаму до базової терапії всі пацієнти перенесли добре.