

УДК 616.12-008.331.1-06:616.89-008.45/48]-08.001.76:615.214

Хомазюк Т.А., Кротова В.Ю., Соя О.В.

Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины, Днепр, Украина

Khomazyuk T., Krotova V., Soya O.

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Ментальное здоровье пациентов с сосудистой коморбидной патологией: реальная врачебная практика и инновационные подходы к решению проблемы*

Mental health of patients with vascular comorbid pathology: real medical practice and innovative approaches to problem solving

Резюме

Результаты масштабных клинических исследований позволяют делать выводы о том, что возраст, артериальная гипертензия (АГ), мультифокальный атеросклероз и когнитивные функции (КФ) взаимосвязаны, влияют на уровень инвалидизации, качество жизни и социальную адаптацию.

Материалы и методы. Обследовали 60 пациентов с энцефалопатией смешанного гипертензивного и атеросклеротического генеза (ЭСГ) легкой и умеренной степени и с додементными когнитивными нарушениями (КН) на фоне сосудистой коморбидной патологии. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил ($M \pm m$) $50,3 \pm 1,03$ года. Всем пациентам провели комплексное обследование в соответствии с протоколами МЗ Украины и нейропсихологическое обследование с оценкой КФ (MoCA-тест). Для исключения депрессии и изучения уровня тревоги использовали Госпитальную шкалу оценки тревоги и депрессии (HADS). Внимание и скорость сенсорно-моторных реакций исследовали по техникам «Таблицы Шульце» и Ф.Е. Рыбакова. Вегетативный статус изучали по методике Вейна, качество жизни (КЖ) оценивали по опроснику SF-36. Исследование состояния кровотока в магистральных сосудах головы и шеи осуществляли с помощью транскраниальной доплерографии на аппарате HDI 7, Philips, USA с оценкой показателей цереброваскулярной реактивности (ЦВР) СМА. Пациенты методом простой рандомизации (метод конвертов) были разделены на две группы по 30 человек. Пациенты 1-й группы дополнительно к базисной терапии основного заболевания получали препарат Когнифен (фиксированная комбинация ноотропного средства фенибут 30 мг и антихолинэстеразного препарата ипидакрин 5 мг) по 1 капсуле трижды в сутки, пациенты 2-й группы – ноотропный препарат Пирацетам по 1 капсуле (400 мг) дважды в сутки. Продолжительность лечения и период наблюдения – 45 суток.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.1® (StatsoftInc., США), с оценкой средних значений (M), их стандартной ошибки

* На правах рекламы.

(m) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ), стандартного отклонения (SD), критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок с учетом гомо/гетерогенности дисперсий (критерий Фишера). При сравнении относительных величин применяли критерий согласия Пирсона (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По данным МоСА-теста у пациентов 1-й группы легкие когнитивные нарушения (ЛКН) регистрировали в 73,3% случаев (22 пациента), умеренные (УКН) – в 26,7% (8 пациентов), у пациентов 2-й группы ЛКН – в 76,7% случаев (23 пациента), УКН – в 23,3% (7 пациентов). После проведенного лечения у пациентов 1-й группы имело место достоверное увеличение баллов зрительно-конструктивных/исполнительных навыков (до лечения – $3,94 \pm 0,12$, после лечения – $4,47 \pm 0,11$ балла, $p < 0,01$), внимания (до лечения – $2,41 \pm 0,15$, после лечения – $2,97 \pm 0,17$ балла, $p \leq 0,05$), серийного вычитания (до лечения $1,95 \pm 0,15$, после лечения – $2,74 \pm 0,13$ балла, $p < 0,01$), отсроченного воспроизведения (до лечения – $3,64 \pm 0,16$, после лечения – $4,23 \pm 0,18$ балла, $p < 0,05$), ориентации (до лечения – $5,57 \pm 0,10$, после лечения – $5,98 \pm 0,11$ балла, $p \leq 0,05$). Общий балл МоСА-теста у пациентов 1-й группы составил до лечения $24,37 \pm 0,09$, после лечения – $27,50 \pm 0,15$, $p < 0,001$. У пациентов 2-й группы существенной положительной динамики КФ после лечения не выявили. При изучении динамики вегетативного статуса по методике Вейна у пациентов 1-й группы количество баллов в результате лечения снизилось на 58,1% до $34,70 \pm 0,66$ ($p < 0,001$), что свидетельствовало об улучшении вегетативной регуляции, во 2-й группе динамика отсутствовала ($p > 0,05$), пациенты демонстрировали увеличение показателей вегетативного дисбаланса с $56,67 \pm 1,71$ до лечения до $60,77 \pm 1,39$ балла после терапии. Показатели КЖ в 1-й группе пациентов после лечения существенно улучшились: уровень общего состояния здоровья вырос в 2,2 раза, составив в среднем $89,20 \pm 2,84$ балла ($p < 0,001$), в отличие от пациентов 2-й группы, где показатель вырос на 23,1% ($p < 0,01$) до $48,50 \pm 1,84$ балла. При проведении УЗИ СМА в функциональных дыхательных пробах с оценкой ЦВР у пациентов 1-й группы после лечения регистрировали прирост коэффициента реактивности (КР) СМА при гиперкапнической нагрузке в пробе с задержкой дыхания (K^+) на 11,34%, при гипокапнической нагрузке в пробе с гипервентиляцией (K^-) – на 4,07%, индекса вазомоторной реактивности (ИВМР) – на 22,0% ($p \leq 0,05$), что свидетельствовало о положительном влиянии программы лечения с включением препарата Когнифен на ЦВР у пациентов с ЭСГ. Во 2-й группе лечения с включением препарата Пирацетам прирост КР СМА K^+ составил всего 6,17%, динамики КР СМА K^- не выявили, ИВМР увеличился лишь на 8% ($p > 0,05$).

Выводы. Препаратом выбора для коррекции додементных когнитивных нарушений и улучшения качества жизни у пациентов с сосудистой коморбидной патологией является препарат Когнифен (фиксированная комбинация фенибута 300 мг и ипидакрина 5 мг), который имеет достоверные клинические преимущества по сравнению с препаратом Пирацетам в среднетерапевтических дозах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, Когнифен.

Abstract

The results of the large-scale clinical studies let to conclude that age, hypertension, multifocal atherosclerosis, and cognitive functions (CF) are interrelated. They affect the level of disability, quality of life and social maladaptation.

Materials and methods. We examined 60 patients with vascular comorbid pathology, encephalopathy of mixed, hypertensive and atherosclerotic genesis (EMG) of mild to moderate degree, and predement cognitive impairments (CI). The average age of the patients included in the study was ($M \pm m$) 50.3 ± 1.03 years. All patients underwent a comprehensive examination in accordance with the protocols of the Ministry of Health of Ukraine and neuropsychological examination with the assessment of CF (MoCA-test). To exclude depression and to study the level of anxiety, the Hospital scale of anxiety and depression assessment (HADS) was used. Attention

and the rate of sensory-motor reactions were studied with the help of the "Tables of Schulte" and F.E. Rybakov technique. The vegetative status was studied according to the Wayne's methodology, and the quality of life assessment (QA) was performed according to the SF-36. The study of blood flow in the great vessels of the head and neck was performed using the transcranial duplex Doppler ultrasound on the apparatus HDI 7, Philips, USA with the estimation of the indices of cerebrovascular reactivity (CVR) of the medial cerebral artery (MCA). According to the simple randomization method (envelope method), the patients were divided into two groups, 30 people in each group. Patients of the 1st group (in addition to the basic therapy) received the drug Cognifen (a fixed combination of nootropic phenibut and anticholinesterase ipidacrine, 300/5 mg), 1 capsule three times a day. Patients of the 2nd group – nootropic drug Piracetam, 1 capsule (400 mg) twice a day. The duration of treatment and observation period was 45 days.

Statistical processing of the results was carried out using the STATISTICA v.6.1[®] software package (Statsoft Inc., USA), with the estimation of the average values (M), their standard error (m) and 95% confidence interval (95% CI), standard deviation (SD), Student's criterion for dependent and independent selections, taking into account the homogeneity-/heterogeneity of dispersions (Fisher criterion). When comparing the relative values, the Pearson's agreement criterion (χ^2) was used. The differences were considered statistically significant with $p < 0.05$.

Results. According to the data of the MoCA-test in patients of the 1st group, mild cognitive impairments (MCI) were registered in 73.3% (22 patients), moderate ones – in 26.7% (8 patients); in patients of the 2nd group, the MCI – in 76.7% (23 patients), moderate ones – in 23.3% (7 patients). After the treatment in patients of the 1st group, there was a significant increase of the points of visual-constructive/performing skills (before treatment – 3.94 ± 0.12 , after treatment – 4.47 ± 0.11 points, $p < 0.01$), attention points (before treatment – 2.41 ± 0.15 , after treatment – 2.97 ± 0.17 points, $p \leq 0.05$), serial subtraction (before treatment – 1.95 ± 0.15 , after treatment – 2.74 ± 0.13 points, $p < 0.01$), delayed reproduction (before treatment – 3.64 ± 0.16 , after treatment – 4.23 ± 0.18 points, $p < 0.05$), orientation (before treatment – 5.57 ± 0.10 , after treatment – 5.98 ± 0.11 points, $p \leq 0.05$). The total score on the MoCA-test in patients of the 1st group was 24.30 ± 0.78 before treatment, after treatment it was 27.50 ± 0.15 , $p \leq 0.001$. Patients of the 2nd group did not show a significant positive dynamics of the CF after treatment. When studying the dynamics of vegetative status according to the Wayne method in patients of the 1st group, the number of points after treatment decreased by 58.1% to 34.70 ± 0.66 ($p < 0.001$), which indicated improvement of the vegetative regulation; the 2nd group had no dynamics ($p > 0.05$). The patients showed the increase of vegetative imbalance from 56.67 ± 1.71 before treatment to 60.77 ± 1.39 points after therapy. QOL in the 1st group of patients significantly improved after treatment: the level of general health increased by 2.2 times, 89.20 ± 2.84 points ($p < 0.001$) on average, unlike in patients of the 2nd group, where the indicator increased by 23.1% ($p < 0.01$) to 48.50 ± 1.84 points. The patients underwent ultrasound examination of the MCA in functional respiratory samples with assessment of CVR in patients of the 1st group after treatment. The increase of the coefficient of reactivity (CR) of the MCA was recorded under hypercapnic load in the sample with respiration delay (K^+) by 11.34%; with hypocapnic load in the sample with hyperventilation (K^-) – by 4.07%; vasomotor reactivity index (IVMR) – by 22.0% ($p \leq 0.05$), which indicated the positive effect of the treatment program with the inclusion of the drug Cognifen in CVR in patients with EMG. In the 2nd treatment group with the inclusion of the drug Piracetam, the increase of CR (K^+) of the MCA was only 6.17%, the dynamics of CR (K^-) of the MCA was not detected, the IVMR increased by only 8% ($p > 0.05$).

Conclusions. The drug of choice for correction of predement cognitive impairments and improvement of the quality of life in patients with vascular comorbid pathology is Cognifen (fixed combination of Phenibut 300 mg and Ipidacrine 5 mg), which has significant clinical advantages if compared to Piracetam in average therapeutic doses.

Keywords: arterial hypertension, cognitive impairments, Cognifen.

■ ВВЕДЕНИЕ

Ментальное здоровье сегодня является признанным ориентиром национальной безопасности как в развитых, так и в развивающихся странах с различным уровнем достатка. В XXI веке стало очевидным, что недостаточное внимание к КЖ пациентов и психологическим аспектам медицинской реабилитации при соматической патологии во многом является причиной ее целевой неэффективности в сохранении и продлении их жизни [26, 31–33, 36].

Масштабные эпидемиологические исследования, проведенные в Европе [35], убедительно указывают на портрет современного пациента в условиях психосоциального стресса: превалирует сосудистая коморбидная патология (СКП) во взаимосвязи с депрессией, тревогой, КН. В то же время результаты международных многоцентровых клинических исследований позволяют делать выводы о том, что возраст, АГ, мультифокальный атеросклероз и КФ также тесно взаимосвязаны, влияют на уровень инвалидизации, развитие деменции, социальную адаптацию [5].

Морфофункциональной основой этих взаимосвязей являются преимущественно сосудистые патоморфологические изменения, характерные для гипертензивной и/или атеросклеротической энцефалопатии, при участии общих факторов риска и триггеров. Общие принципы взаимного отягощения нарушений микро- и макроциркуляции при раннем сосудистом старении (EVA-синдром) интегрированы P.M. Nilson et al. (2013) в патогенетический порочный круг разноуровневых нарушений системного и регионального, в т.ч. мозгового, кровообращения с дисфункцией взаимодействия больших и малых сосудов, нарушении ауторегуляции в системе микроциркуляции, rareфикацией (разрежением) сосудистой сети (рис. 1) и являются общепринятыми в свете современных научных данных доказательной медицины [37, 38]. Существенным дополнением в ряду общепризнанных факторов риска поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых (СС) событий в настоящее время являются стрессовые триггеры развития ранней сосудистой патологии, особенно значимые для населения Украины в условиях перманентного реформирования социальной сферы, гибридных военных действий, экологических катаклизмов.

Наиболее распространенный вариант СКП – это сочетание АГ с атеросклерозом или дислипидемией. АГ является компонентом СКП в более чем 90% случаев всех возможных сочетаний заболеваний в общей врачебной практике [7, 8]. Анализ КФ как раннего маркера поражения головного мозга при СКП с АГ, ведущей в структуре заболеваемости и смертности в мире, приобретает популярность по материалам международных конгрессов (ISH, ESC, AHA/ACC, ACUA – 2016, 2017, 2018) и отсутствует в реальной врачебной практике, в том числе в Украине [20, 21, 27–29, 39]. На сегодняшний день по данным первичной медицинской документации не достигнуто выполнение приказа МЗ Украины № 736 об изучении КФ у пациентов по международным стандартам психофизиологического исследования по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) на этапе первичной медицинской помощи населению [15].

Особую значимость в диагностическом и прогностическом аспектах СКП имеет выявление легких и умеренных КН (ЛКН, УКН), которые

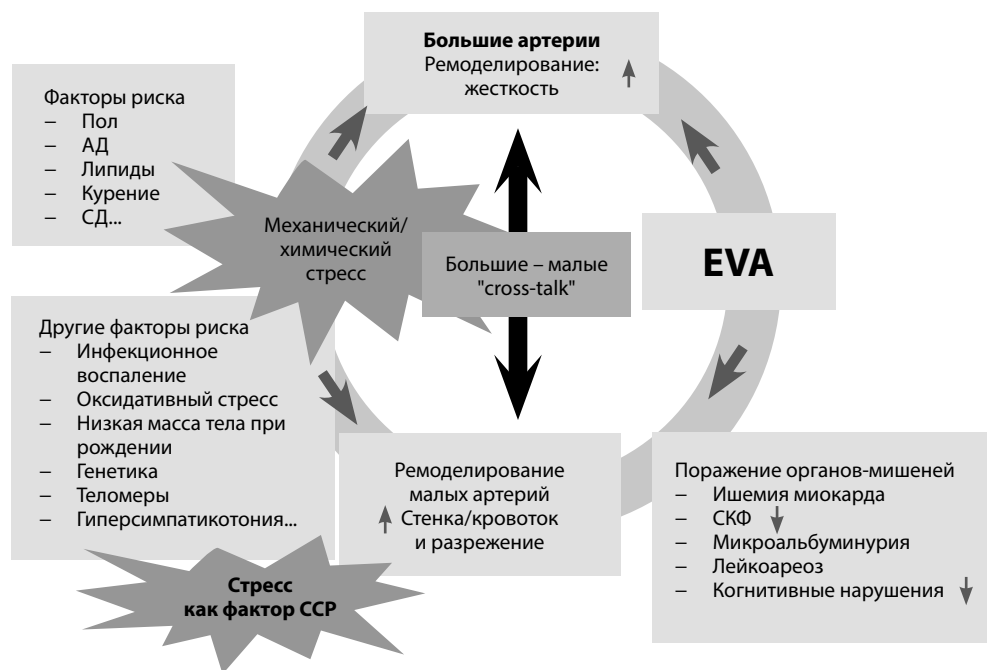


Рис. 1. Порочный круг взаимного отягощения нарушений микро- и макроциркуляции при раннем сосудистом старении. Адаптировано по Nilsson P.M., et al. Early vascular aging in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. Hypertension 2013; 31: N8: 1517–1526, с дополнением

рассматриваются как додементная стадия нарушений КФ при ремоделировании сосудов головного мозга и дезорганизации мозгового кровообращения по сценарию смешанного морфофункционального генеза – атеросклеротического и/или гипертензивного (ЭСГ). Как правило, в дебюте развития СКП они остаются незамеченными пациентами, окружающими, не учитываются и не диагностируются врачами. Поэтому в обновленном Европейском руководстве по лечению АГ (ESC/ESH, 2018) сделан акцент на обязательной ранней диагностике и мониторинговании КН как маркера поражения мозга – органа-мишени при АГ, определяющего стратификацию риска СС событий в разных возрастных когортах пациентов.

Первоочередной задачей ведения пациентов с АГ и КН является адекватная коррекция АГ и достижение целевых значений артериального давления (АД). Этот принцип является стратегически основополагающим, однако и сегодня нет убедительных данных о существенном улучшении КФ при эффективной антигипертензивной терапии (Impact of Hypertension on Cognitive Function, АНА, 2016).

Повышенное внимание ученых и клиницистов к психофизиологическому портрету и КН у пациентов с СКП обусловлено и проблемой приверженности к лечению, целевой эффективности, в частности, антигипертензивных программ. Поэтому персонализированный выбор

оптимальной стратегии и тактики лечения при длительном амбулаторном мониторинге пациентов с додементным когнитивным дефицитом, обуславливающим отсутствие или частичную приверженность к врачебным рекомендациям, обоснованно требует дополнительного назначения к базисной антигипертензивной терапии современных патогенетически обоснованных фармакопейных молекул нейротропных лекарственных средств [3, 4, 9, 30].

Общепризнанной основой фармакотерапии, направленной на улучшение КФ и улучшение КЖ пациентов, являются препараты, влияющие на мозговое кровообращение на микроциркуляторном уровне (вазоактивные препараты), и препараты, улучшающие обменные процессы в головном мозге [7]. Есть данные о целесообразности и эффективности у пациентов без деменции с ЛКН и УКН дополнительного воздействия на нейротрансмиттерные системы (дофаминергическую и норадренергическую) [2, 6, 25].

Количество «новых» и «старых» препаратов на современном фармацевтическом рынке, потенциально влияющих на КФ, существенно затрудняет выбор и принятие решения в комплексном лечении при СКП для врачей терапевтического профиля в амбулаторной практике, угрожает полипрагмазией, отказом от выполнения пациентами рекомендаций врача в связи с побочными эффектами действия лекарств.

Таким образом, в настоящее время весьма актуальным в реальной врачебной практике является определение приоритетов выбора эффективных нейротропных средств в комплексной терапии СКП и додементных расстройств КФ.

По данным специальной литературы, актуальным препаратом при лечении КН на ранних стадиях сосудистой патологии мозга, когда адекватное лекарственное воздействие может быть особенно эффективным, является инновационная фиксированная комбинация фенибута (300 мг) и ипидакрина (5 мг) компании ОлайнФарм (Латвия) под коммерческим названием Когнифен.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность, переносимость и безопасность препарата Когнифен в комплексном лечении пациентов с сосудистой коморбидной патологией и энцефалопатией смешанного генеза (гипертензивного и атеросклеротического) по сравнению с препаратом Пирацетам.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов с энцефалопатией смешанного гипертензивного и атеросклеротического генеза (ЭСГ) легкой и средней степени на фоне СКП с додементными КН по данным предварительного психофизиологического скрининга. Средний возраст обследованных составил ($M \pm m$) $50,3 \pm 1,03$ ($SD=8,0$) года. Структура коморбидной патологии была следующей: артериальная гипертензия – 100%, ишемическая болезнь сердца – 71,7% (43 человека), дислипидемия – 85,0% (51 человек), хроническая сердечная недостаточность (I–II класс по NYHA) – 23,3% (14 человек), сахарный диабет – 10,0% (6 человек), избыточная масса тела или ожирение были у 68,3% пациентов, включенных в исследование. Диагноз ЭСГ

устанавливали с учетом характеристики клинко-неврологического статуса согласно классификации сосудистых заболеваний головного мозга в соответствии с МКБ-10 [1, 23].

Критериями исключения были:

- ишемический и/или геморрагический инсульт в анамнезе,
- атеросклеротические бляшки и гемодинамически значимые стенозы магистральных артерий головы и шеи,
- врожденные аномалии брахиоцефальных сосудов с окклюзирующими поражениями экстра- и интракраниальных артерий,
- черепно-мозговая травма в анамнезе,
- оперативные вмешательства на головном мозге в анамнезе,
- фибрилляция предсердий,
- сердечная недостаточность III–IV класса по NYHA,
- необходимость использования б-адреноблокаторов,
- злоупотребление алкоголем и/или наркотическими веществами в анамнезе,
- наличие противопоказаний к применению препаратов Когнифен или Пирацетам,
- онкологические заболевания,
- заболевания печени, сопровождающиеся гепатомегалией и/или повышением активности печеночных трансаминаз и/или повышением уровня билирубина,
- тяжелые заболевания почек,
- психические заболевания в анамнезе,
- депрессия.

Всем пациентам провели комплексное обследование в соответствии с протоколами МЗ Украины и нейропсихологическое обследование с оценкой КФ (Монреальская шкала – МоСА-тест). Для исключения депрессии и изучения уровня тревоги использовали Госпитальную шкалу оценки тревоги и депрессии (HADS). Внимание и скорость сенсорно-моторных реакций были исследованы по техникам «Таблицы Шульте» [15] и Ф.Е. Рыбакова [22]. Вегетативный статус изучали по методике Вейна, оценку КЖ проводили по опроснику SF-36. Кровоток в магистральных сосудах головы и шеи изучали с помощью транскраниальной доплерографии (ТКДГ) на аппарате HDI 7, Philips, USA, согласно стандартной методике [10, 18, 27]. Оценивали ход сосудов, состояние комплекса интима-медиа (КИМ), толщину КИМ в стандартных точках, наличие атеросклеротических бляшек и степень гемодинамически значимых стенозов. Исследовали также цереброваскулярный резерв (ЦВР) мозгового кровообращения по морфофункциональному состоянию средней мозговой артерии (СМА) в гипо- и гипервентиляционных пробах по методике В.Г. Лелюк [11–13, 19, 34]. Сначала проводили пробу с задержкой дыхания на выдохе в течение 20 секунд, через 5 минут проводили пробу с гипервентиляцией в течение 20 секунд с повторной регистрацией линейных скоростей кровотока (ЛСК) в СМА. По стандартным формулам вычисляли показатели реактивности СМА и кровотока в функциональных пробах: $KP = V_{\text{hyper}} / V_0$; $K^+ = (V_{\text{apnea}} / V_0 - 1) \times 100\%$; $K^- = (1 - V_{\text{hyper}} / V_0) \times 100\%$; $ИВМР = [(V_{\text{apnea}} - V_{\text{hyper}}) / V_0] \times 100\%$, где КР – коэффициент реактивности; K^+ – коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку; K^- – коэффициент реактивности на гипокапническую нагрузку; ИВМР –

индекс вазомоторной реактивности; $V_{арнеа}$ – средневзвешенная линейная скорость кровотока после задержки дыхания, V_0 – исходная средневзвешенная линейная скорость кровотока, V_{hyper} – средневзвешенная линейная скорость кровотока после гипервентиляции [11, 24].

Все пациенты получали комплексное лечение согласно утвержденным национальным протоколам по основному заболеванию (персонализированная терапия по показаниям: антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ / сартаны, блокаторы медленных Са-каналов, мочегонные), антиишемические препараты; липидснижающая терапия; антиаритмические препараты; антикоагулянты, дезагреганты; терапия коморбидной патологии за исключением препаратов, влияющих на функциональное состояние ЦНС).

Методом простой рандомизации (метод конвертов) пациенты были разделены на две группы по 30 человек. Среди пациентов 1-й группы ЛКН регистрировали у 73,3% (22 пациента), УКН – у 26,7% (8 пациентов), среди пациентов 2-й группы ЛКН – у 76,7% (23 пациента), УКН – у 23,3% (7 пациентов). Пациенты 1-й группы дополнительно получали препарат Когнифен (фиксированная комбинация фенибута и ипидакрина, 300/5 мг) по 1 капсуле трижды в сутки, пациенты 2-й группы – препарат Пирацетам по 1 капсуле (400 мг) дважды в сутки. Продолжительность лечения и период наблюдения – 45 дней.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.1® (StatsoftInc., США), с оценкой средних значений (M), их стандартной ошибки (m) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ), стандартного отклонения (SD), критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок с учетом гомогенности дисперсий (критерий Фишера). При сравнении относительных величин применяли критерий согласия Пирсона (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По возрасту, гендерному составу, отягощенному анамнезу, вредным привычкам, особенностям течения АГ (контролируемая, на фоне персонализированной антигипертензивной терапии, 1–2-й степени, II стадии), характеристикам СКП и ЭСГ группы исследования были статистически сопоставимыми (табл. 1).

При первичном осмотре частыми жалобами в обеих группах пациентов были: нарушение сна (1-я группа – 90,0%, 2-я группа – 76,7%), быстрая смена настроения (1-я группа – 63,3%, 2-я группа – 83,3%), снижение внимания (1-я группа – 73,3%, 2-я группа – 70,0%) и памяти (1-я группа – 80,0%, 2-я группа – 93,3%). На головные боли в 1-й группе жаловались 18 (60,0%) пациентов, во 2-й – 19 (63,3%), на головокружение – в 1-й группе – 23 (76,7%) пациента, во 2-й – 26 (86,7%), боль за грудиной отмечали в 1-й группе 15 (50,0%) пациентов, во 2-й – 11 (36,7%), сердцебиение – в 1-й группе – 17 (56,7%) пациентов, во 2-й – 13 (43,3%). При всех сравнениях между группами $p > 0,05$.

Анализировали динамику объективного статуса пациентов в соответствии с протоколом в группах исследования после включения нейротропных препаратов в комплексные программы лечения.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании (n=60)

Показатели	Пациенты 1-й группы (n=30)	Пациенты 2-й группы (n=30)
Возраст, годы (M±m/SD)	50,4±1,48/8,11	50,3±1,46/8,02
Мужской пол, n (%)	12 (40,0%)	14 (46,7%)
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	21 (70,0%)	20 (66,7%)
Курение, n (%)	7 (23,3%)	9 (30,0%)
Систолическое АД, мм рт. ст. (M±m/SD)	133,7±1,08/5,94	134,8±0,76/4,14
Диастолическое АД, мм рт. ст. (M±m/SD)	84,9±0,68/3,76	82,1±1,00/5,46
ИМТ, кг/м ²	31,11±0,69/3,79	30,72±0,66/3,59
Легкие КН, n (%)	22 (73,3%)	23 (76,7%)
Умеренные КН, n (%)	8 (26,7%)	7 (23,3%)

Примечание:
при всех сравнениях между группами p>0,05.

Так, вегетативный статус по опроснику Вейна до начала комплексного лечения в 1-й группе пациентов характеризовался 54,87±1,85 (SD=10,15) балла, после проведенного лечения количество баллов снизилось до 34,70±0,66 (SD=3,63), т.е. на 58,1% (p<0,001), что свидетельствовало об улучшении вегетативной регуляции. Во 2-й группе пациентов статистически и клинически значимая динамика показателей по опроснику Вейна отсутствовала (p>0,05), пациенты демонстрировали даже увеличение вегетативного дисбаланса (до лечения – 56,67±1,71 (SD=9,38), после – 60,77±1,39 (SD=7,62) балла), рис. 2.

В начале исследования пациенты в группах лечения были сопоставимы по уровню тревоги при обследовании по шкале HADS (рис. 3). Как видно по данным, приведенным на рис. 3, в 1-й группе исследования

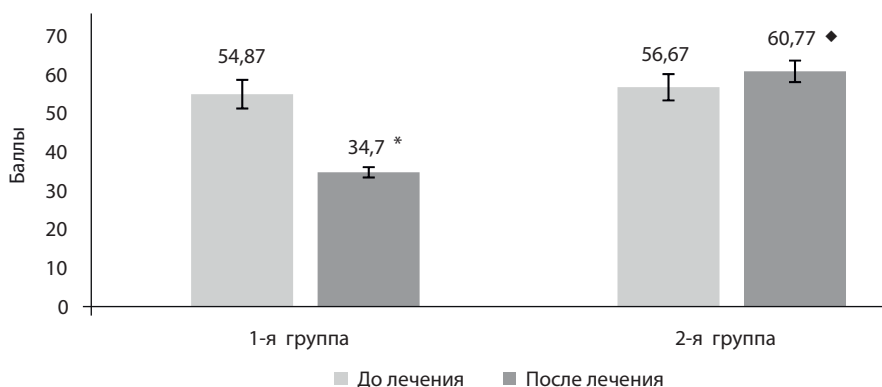


Рис. 2. Динамика вегетативного статуса по опроснику Вейна в 1-й и 2-й группах пациентов до и после лечения (n=30/30, M, 95% ДИ, баллы)

Примечания:
значимость различий в группах исследования до и после лечения – * p<0,001;
значимость различий по сравнению с 1-й группой – ♦ p<0,001.

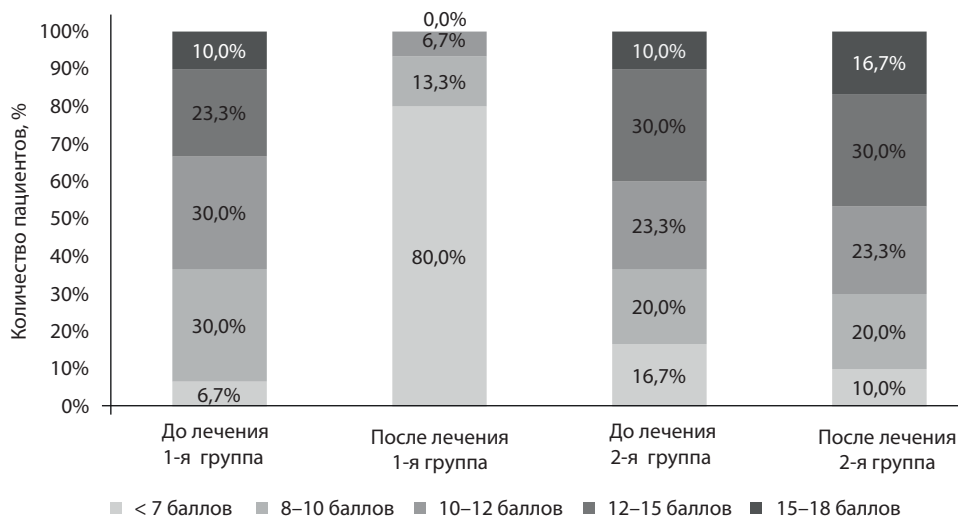


Рис. 3. Распределение пациентов 1-й и 2-й групп по уровню тревоги по шкале HADS до и после лечения (n=30/30)

после проведенного курса лечения 24 (80,0%) пациента уже имели по шкале HADS меньше 7 баллов, что свидетельствовало об исчезновении тревоги, остальные также демонстрировали положительную динамику по уровню тревоги: 4 (13,3%) пациента – 8–10 баллов, 2 (6,7%) пациента – 10–12 баллов, в отличие от пациентов 2-й группы, где после проведенного лечения отсутствие тревоги регистрировали лишь у 3 (10,0%) пациентов, 6 (20,0%) пациентов имели 8–10 баллов, 7 (23,3%) – 10–12 баллов, 9 (30,0%) – 12–15 баллов, 5 (16,7%) – 15–18 баллов ($\chi^2=32,4$, $p<0,001$ между группами). Таким образом, у пациентов 2-й группы высокий уровень тревоги сохранялся и после лечения.

При исследовании внимания по методике «Таблицы Шульте» у всех пациентов в обеих группах до лечения были ошибки при выполнении заданий и было превышено время выполнения задач, что подтверждало наличие нарушений внимания (табл. 2). В 1-й группе пациентов время выполнения задач после лечения достоверно сократилось ($p<0,001$), количество ошибок стало меньше. В частности, среднее время выполнения задания пациентами после лечения по данным 1-й таблицы сократилось с $58,67 \pm 2,37$ до $43,10 \pm 1,72$ с., т.е. на 26,5%; по данным 2-й таблицы продолжительность выполнения задания сократилась на 26,8%, 3-й таблицы – на 33,3%, 4-й таблицы – на 19,3%, 5-й таблицы – на 28,0%. Во 2-й группе исследования изменение показателей времени выполнения задач пациентами после лечения не превышало 10% и статистически не отличалось от начального уровня ($p>0,05$, кроме табл. 2), имели место и ошибки при выполнении задач при исследовании внимания.

На основании результатов исследования произвольного внимания по методике «Таблицы Шульте» до и после лечения были рассчитаны показатели эффективности лечения пациентов по формулам:

Таблица 2

Динамика результатов исследования внимания до и после лечения по методике «Таблицы Шульте» (n=30/30, M±m/SD, с.)

Показатели	Время выполнения заданий, с.			
	1-я группа пациентов		2-я группа пациентов	
	до лечения, n=30	после лечения, n=30	до лечения, n=30	после лечения, n=30
1-я таблица	58,67±2,37/12,95	43,10±1,72/9,41**	53,97±1,09/5,96	50,33±2,80/15,32*
2-я таблица	65,40±2,21/12,11	47,90±2,01/11,0**	66,43±1,72/9,42	60,10±2,30/12,60***
3-я таблица	72,20±2,95/16,18	48,13±2,67/14,64**	72,50±2,18/11,94	67,63±2,55/13,96**
4-я таблица	69,10±1,41/7,72	55,77±2,03/11,13**	66,33±1,26/6,91	61,13±3,01/16,50
5-я таблица	71,97±1,82/9,98	51,80±2,14/11,70**	73,50±2,25/12,31	69,50±1,10/6,03**

Примечания:

значимость различий в группах исследования до и после лечения: * p<0,05; ** p<0,001;

значимость различий по сравнению с 1-й группой: * p<0,05; ** p<0,001.

эффективность работы ЭР = (T1 + T2 + T3 + T4 + T5) / 5, вработываемость В = T1 / ЭР; психическая устойчивость (выносливость) ПУ = T4 / ЭР, где T1-T5 – время работы с конкретной таблицей (в секундах).

По данным табл. 3 видно, что после лечения у пациентов 1-й группы достоверно улучшились показатели эффективности работы (в среднем на 26,9%, p<0,001) и психической устойчивости (на +10,3%, p<0,01), что способствовало положительной оценке результатов лечения пациентами. В группе пациентов, получавших препарат Пирацетам, динамика показателей была менее выраженной. Так, показатель эффективности работы снизился на 7,2% (p<0,001), но оставался в 1,3 раза большим, чем у пациентов 1-й группы – 61,74±0,97 с. против 49,34±1,35 с. (p<0,001). Показатели вработываемости и психической устойчивости у пациентов 2-й группы после лечения практически не изменились (p>0,05).

Эффективность различных программ лечения пациентов с КН анализировали и при исследовании уровня внимания по методике Ф.Е. Рыбакова с использованием техники счета шариков в секторах, содержащихся в кругу (рис. 4А).

Оценивали:

- время, которое понадобилось для подсчета шариков в каждом секторе;
- правильность подсчета шариков;
- до какого сектора подсчет шариков проведен без ошибки.

Таблица 3

Динамика результатов исследования эффективности работы, вработываемости и психической устойчивости пациентов первой группы до и после лечения по методике «Таблицы Шульте» (n=30, M±m/SD, с.)

Показатель	До лечения	После лечения
Эффективность работы	67,47±1,08/5,89	49,34±1,35/7,38**
Вработываемость	0,869±0,010/0,054	0,874±0,010/0,054
Психическая устойчивость	1,025±0,026/0,142	1,131±0,030/0,167*

Примечания:

значимость различий до и после лечения: * p<0,01; ** p<0,001.

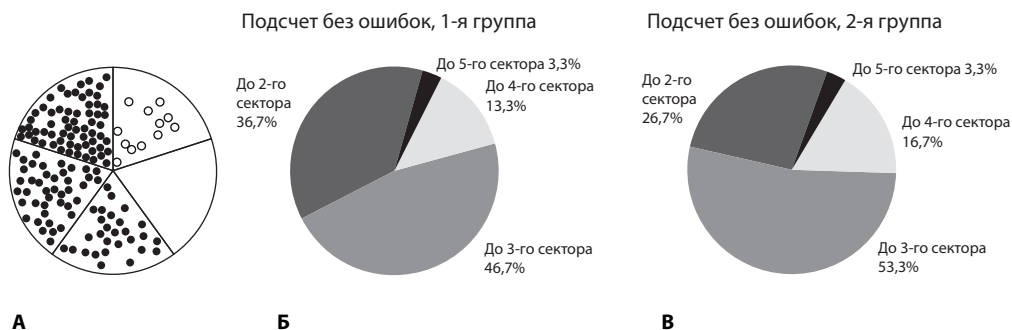


Рис. 4. Схема секторов с шариками для счета (А). Результаты исследования устойчивости и концентрации внимания до лечения у пациентов 1-й (Б) и 2-й (В) групп по методике Ф.Е. Рыбакова (n=30/30)

Как видно по данным рис. 4, у всех пациентов, включенных в исследование, имели место нарушения в функционировании зрительного и двигательного анализаторов ($\chi^2=2,40$, $p>0,05$ между группами). После лечения выявили существенные различия изученных показателей в группах (рис. 5). Так, в 1-й группе до 5-го сектора без ошибок выполнили счет 4 (13,3%) пациента, во 2-й группе – лишь один пациент (3,3%); до 4-го сектора в 1-й группе – 17 (56,7%) пациентов, во 2-й – 7 (23,3%); до 3-го сектора в 1-й группе – 8 (26,7%), во 2-й группе – 16 (53,3%) пациентов; до 2-го сектора в 1-й группе – только один пациент (3,3%), а во 2-й группе – 6 (20,0%) пациентов, что свидетельствовало о положительной динамике характеристик устойчивости и концентрации

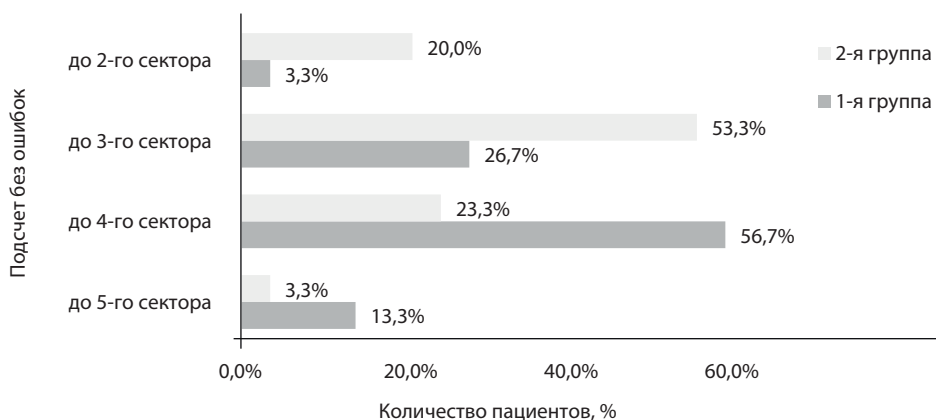


Рис. 5. Показатели устойчивости и концентрации внимания после лечения по методике Ф.Е. Рыбакова в 1-й и 2-й группах исследования (n=30/30)

внимания на фоне дополнительного лечения препаратом Когнифен ($\chi^2=12,2$, $p<0,01$ между группами).

В целом оценка КФ по тесту МоСА в динамике лечения показала достоверное повышение баллов в зрительно-конструктивных/исполнительных навыках на 13,7% ($p<0,001$), внимании – на 22,2% ($p<0,001$), серийном вычитании – на 40,6% ($p<0,001$), отсроченном воспроизведении – на 15,7% ($p<0,001$), ориентации – на 5,9% ($p<0,05$) и общем балле – на 12,8% ($p<0,001$) (табл. 4). У пациентов 2-й группы значимое изменение отмечалось только по показателям внимания (повышение баллов на 7,1%, $p<0,001$), серийного вычитания (на 4,6%, $p<0,05$) и отсроченного воспроизведения (на 11,4%, $p<0,001$). Общая оценка КФ в этой группе практически не изменилась ($p>0,05$) и была на 2,5 балла ниже, чем в 1-й группе ($p<0,001$).

Анализ показателей КЖ по опроснику SF-36 у пациентов с КН до начала терапии показал существенное снижение КЖ в обеих группах как по общему состоянию здоровья (среднее значение $40,13\pm 2,56$ балла в 1-й группе и $39,40\pm 2,43$ балла во 2-й группе, $p>0,05$), так и по его отдельным составляющим (табл. 5).

После проведенного курса терапии позитивную динамику КЖ демонстрировали пациенты, получавшие препарат Когнифен (табл. 5). В частности, показатель общего состояния здоровья вырос в 2,2 раза, составив в среднем $89,20\pm 2,84$ балла ($p<0,001$), показатели ролевого эмоционального и физического функционирования возросли в 1,9 и 1,6 раза соответственно ($p<0,001$). Динамика компонентов КЖ,

Таблица 4
Динамика показателей когнитивных функций у пациентов 1-й и 2-й групп до и после лечения по МоСА-тесту (n=30/30, M \pm m/SD, баллы)

Субтесты	Максимальный балл	1-я группа пациентов		2-я группа пациентов	
		до лечения, n=30	после лечения, n=30	до лечения, n=30	после лечения, n=30
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	5	3,93 \pm 0,05/0,25	4,47 \pm 0,10/0,57**	3,96 \pm 0,02/0,13	4,00 \pm 0,02/0,12*
Название	3	2,60 \pm 0,12/0,67	2,73 \pm 0,08/0,45	2,73 \pm 0,01/0,08	2,75 \pm 0,02/0,08
Внимание	3	2,43 \pm 0,14/0,77	2,97 \pm 0,03/0,18**	2,38 \pm 0,02/0,12	2,55 \pm 0,03/0,15***
Серийное вычитание	3	1,97 \pm 0,20/1,10	2,77 \pm 0,08/0,43**	1,94 \pm 0,02/0,09	2,03 \pm 0,02/0,13**
Повторение фразы	2	1,80 \pm 0,09/0,48	1,90 \pm 0,06/0,31	1,78 \pm 0,02/0,10	1,79 \pm 0,02/0,12
Скорость речи	1	0,90 \pm 0,06/0,31	0,90 \pm 0,06/0,31	0,89 \pm 0,01/0,03	0,90 \pm 0,01/0,03
Абстракция	2	1,50 \pm 0,09/0,51	1,67 \pm 0,09/0,48	1,53 \pm 0,02/0,09	1,58 \pm 0,02/0,10
Отсроченное воспроизведение	5	3,63 \pm 0,09/0,49	4,20 \pm 0,11/0,61**	3,67 \pm 0,03/0,15	4,09 \pm 0,03/0,19**
Ориентация	6	5,60 \pm 0,12/0,67	5,93 \pm 0,05/0,25*	5,54 \pm 0,01/0,05	5,56 \pm 0,01/0,05*
Общий балл	30	24,37 \pm 0,09/0,49	27,50 \pm 0,15/0,82**	24,37 \pm 0,19/1,02	25,0 \pm 0,32/1,78*

Примечания:
значимость различий в группах исследования до и после лечения: * $p<0,05$; ** $p<0,001$;
значимость различий по сравнению с 1-й группой: * $p<0,001$.

Таблица 5
Динамика результатов качества жизни пациентов до и после лечения в 1-й и 2-й группах по опроснику SF-36 (n=30/30, M±m/SD, баллы)

Показатели, баллы	1-я группа пациентов		2-я группа пациентов	
	до лечения, n=30	после лечения, n=30	до лечения, n=30	после лечения, n=30
Социальное функционирование	48,67±2,23/12,20	66,70±3,12/17,08**	48,67±2,23/12,20	50,73±2,70/14,79#
Ментальное здоровье	60,07±3,34/18,30	79,43±2,25/12,33**	63,07±2,68/14,68	67,10±2,17/11,87**
Жизненная сила	59,53±2,36/12,92	73,27±2,35/12,86**	55,53±2,60/14,27	61,13±2,33/12,77**
Ролевое физическое функционирование	51,00±6,84/37,47	83,27±3,32/18,16**	50,67±6,26/34,31	52,83±6,03/33,05**
Физическое функционирование	64,73±3,74/20,48	88,27±2,72/14,89**	68,23±2,88/15,78	71,03±2,56/14,04**
Боль	53,90±4,35/23,83	74,63±3,46/18,93**	54,90±4,13/22,61	63,60±3,79/20,77*
Ролевое эмоциональное функционирование	46,50±6,75/37,0	89,60±2,84/15,58**	44,63±6,82/37,36	46,83±6,77/37,07**
Общее здоровье	40,13±2,56/14,02	89,20±2,84/15,55**	39,40±2,43/13,33	48,50±1,84/10,06***

Примечания:
значимость различий в группах исследования до и после лечения: * p<0,01; ** p<0,001;
значимость различий по сравнению с 1-й группой: * p<0,05; ** p<0,001.

касающихся физического здоровья (жизненная сила, боль, физическое функционирование), также была клинически (рост на 23,1–38,5%) и статистически значимой (p<0,001). Во 2-й группе пациентов, получавших дополнительно препарат пирарцетам, после лечения улучшилась оценка состояния здоровья в целом (на 23,1%, p<0,01), в то время как динамика отдельных составляющих КЖ была невыраженной (p>0,05).

По данным УЗИ сосудов головы и шеи установлено, что средняя величина КИМ СМА у пациентов 1-й группы составляла 0,98±0,03 (SD=0,16) мм, у пациентов 2-й группы – 0,99±0,03 (SD=0,18) мм (p>0,05 между группами). Скоростные показатели кровотока в СМА в обеих группах были статистически сопоставимы (p>0,05). Таким образом, возникла необходимость углубленного изучения ЦВР в группах лечения при проведении функциональных дыхательных проб.

Визуализация этапов проведения дыхательных проб с помощью ТКДГ СМА для оценки функционального состояния ЦВР представлена на рис. 6. При выполнении дыхательной пробы с задержкой дыхания (состояние гиперкапнии) скорость кровотока в СМА увеличивалась (б) по сравнению с состоянием функционального покоя (а), а при выполнении дыхательной пробы с гипервентиляцией (состояние гипокапнии) – снижалась (в).

При проведении ТКДГ СМА с оценкой ЦВР (рис. 7) у пациентов 1-й группы после лечения регистрировали прирост коэффициента реактивности (КР) при гиперкапнической нагрузке (К⁺) на 11,34%, а при гипокапнической нагрузке (К⁻) на 4,07%, в то же время индекс вазомоторной реактивности (ИВМР) вырос на 22,0% (p<0,001).

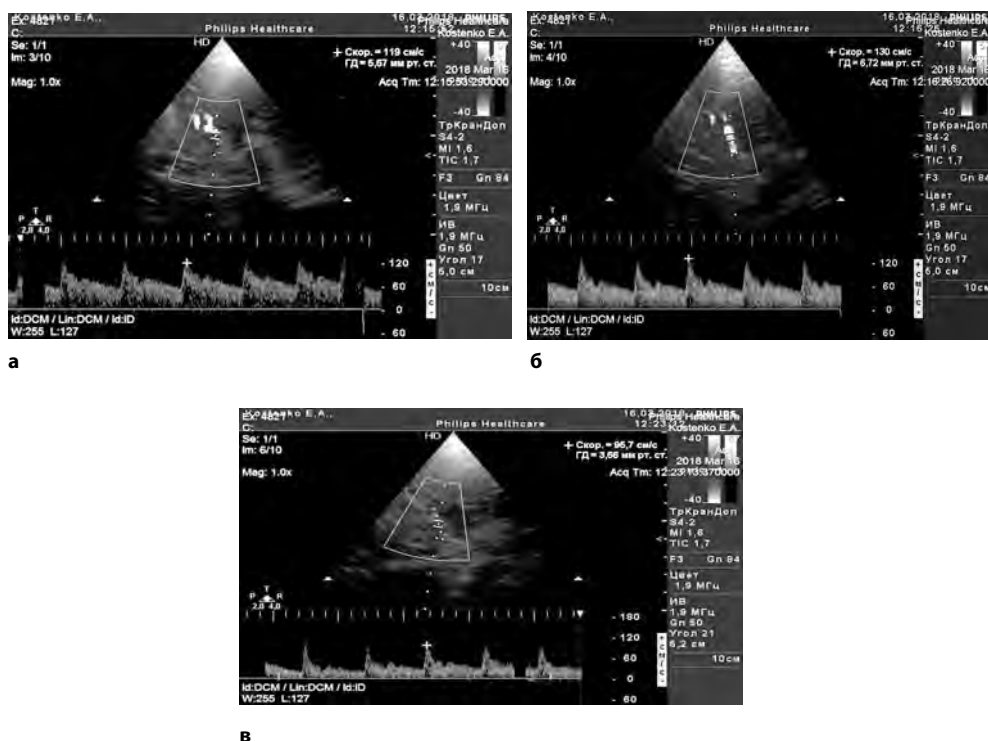


Рис. 6. Визуализация СМА в покое (а), функциональных пробах с задержкой дыхания (б) и гипервентиляцией (в) у пациентки К., 42 года, ИВМР=27

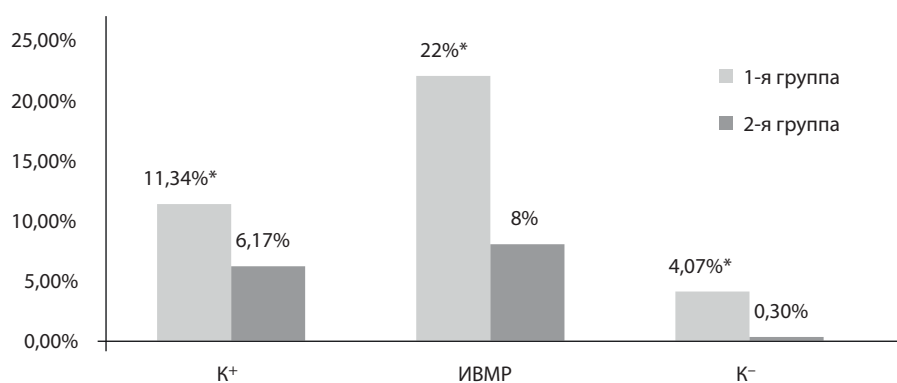


Рис. 7. Процент изменений показателей цереброваскулярной реактивности СМА (K⁺, K⁻ и ИВМР) в 1-й и 2-й группах пациентов после лечения (n=30/30, %)

Примечание: значимость различий по сравнению с 1-й группой: * p<0,001.

Во 2-й группе исследования прирост КР К⁺ составил всего 6,17%, КР К⁻ существенно не менялся, ИВМР увеличился лишь на 8% ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствовали о достоверных преимуществах препарата Когнифен по увеличению ЦВР после курсового комплексного лечения у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы лечения, принимавшей в комплексной терапии препарат Пирацетам.

По результатам опроса пациенты оценили переносимость нейротропных препаратов соответствующим образом: на «хорошо» в 1-й группе – 76,7% респондентов, во 2-й – 16,7%; на «удовлетворительно» в 1-й группе – 23,3% респондентов, во 2-й – 83,3%, что свидетельствует о недостаточно хорошей переносимости препарата Пирацетам, чаще по причине нежелательной повышенной возбудимости и раздражительности. Однако оснований для отмены либо отказов от приема нейротропных препаратов не было.

Таким образом, детальный анализ КЖ и эффективности лечения КН у пациентов с СКП при сравнении дополнительного назначения двух нейротропных препаратов выявил существенные клинические преимущества препарата Когнифен по сравнению с препаратом Пирацетам в средних терапевтических дозах. Полученные результаты убедительно продемонстрировали преимущество Когнифена как препарата, достоверно улучшающего характеристики памяти, внимания, скорости сенсомоторных реакций, показатели вегетативного статуса, уровня тревоги. Препарат Когнифен улучшал сон и КЖ в целом на фоне улучшения функционального состояния мозгового кровотока с увеличением ЦВР.

Преимущества препарата Когнифен обусловлены инновационной фиксированной комбинацией нейротропных молекул синергического действия: производного ГАМК Ноофена (фенибут) и антихолинэстеразного средства Нейромидина (ипидакрин) в низкой безопасной дозе, что обеспечивает хорошую переносимость курсового лечения по сравнению с клиническими ограничениями назначения терапевтической дозы препарата Пирацетам с побочными, преимущественно возбуждающими эффектами.

Коррекция нарушений когнитивной сферы на фоне применения препарата Когнифен происходит благодаря фармакологическим эффектам двух составляющих. Ноофен связывается в головном мозге с ГАМК-В рецепторами, стимулируя ГАМК-эргическую медиацию [4] и активируя синтез АХ [30]. Он также является модулятором дофаминергической нейромедиации: активирует высвобождение и тормозит обратный захват дофамина в синапсах, тем самым усиливает дофаминергические воздействия. Таким образом, Ноофен как составляющая препарата Когнифен регулирует нейротрансмиссивные механизмы КФ. Он проявляет выраженные антигипоксический и антиоксидантный эффекты, нормализует соотношение аэробных и анаэробных процессов и повышает уровни макроэргических фосфатов в различных структурах ЦНС [14, 17]. Важен и его вегетостабилизирующий эффект при АГ, обеспечивающий вторичную профилактику кризисного течения, в том числе у метеозависимых пациентов. На фоне реализации анксиолитических эффектов Ноофена эффективна и коррекция тревожных расстройств, эмоционального состояния пациентов, что также способствует улучшению КФ и КЖ в целом.

Нейромидин (ипидакрин) как составляющая препарата Когнифен обладает направленным, выраженным холиномиметическим действием, блокирует калиевые мембранные каналы и обратно подавляет холинэстеразу [9], дополняя коррекцию нейротрансмиттерных расстройств в головном мозге.

Таким образом, препарат Когнифен влияет на различные патогенетические звенья нарушения когнитивного функционирования пациентов трудоспособного возраста с сосудистой коморбидной патологией и может быть рекомендован как препарат выбора в комплексном лечении для коррекции додементных когнитивных нарушений, когда адекватное лекарственное влияние может быть особенно эффективным в улучшении качества жизни пациентов, членов их семей с сохранением социальной активности и значимости.

■ ВЫВОДЫ

1. Препаратом выбора для коррекции легких и умеренных когнитивных нарушений и улучшения качества жизни при энцефалопатии смешанного генеза у пациентов с сосудистой коморбидной патологией является препарат Когнифен (фиксированная комбинация фенибута 300 мг и ипидакрина 5 мг), который имеет достоверные клинические преимущества по сравнению с препаратом Пирацетам в средних терапевтических дозах.
2. Препарат Когнифен следует рекомендовать для курсового назначения в амбулаторной практике по 1 капсуле 3 раза в сутки сроком до 45 дней 2–3 раза в год.

Конфликт интересов отсутствует.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Akimov G., Odinak M. (2000) *Differentsialnaya diagnostika nervnyih bolezney* [Differential diagnostics of nervous diseases]. Moscow. (in Russian).
2. Bugrova S. (2009) Neyromediatornyie sistemy i kognitivnyie rasstroystva pri distsirkulyatornoy entsefalopatii [Neurotransmitter systems and cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy]. *Fundamentalnyie issledovaniya*, 4, pp. 26–28.
3. Burchinskiy S., Demchenko E. (2016) Innovatsii v strategii farmakoterapii rannih stadiy kognitivnyih rasstroystv [Innovations in the strategy of pharmacotherapy of early stages of cognitive disorders]. *Mezhdunarodnyiy nevrologicheskiy zhurnal*, 6 (84), pp. 137–142.
4. Gromov L. (2001) Farmakologichniy profil dIYiGAMK-ergichnih preparativ v ryadu psihotropnih zasoblv [Pharmacological profile of dIYiGAMK-ergic drugs in the series of psychotropic drugs]. *Vlsn. farmakol. Farm*, 11, pp. 2–5.
5. Iadecola C., Yaffe K., Biller J., Bratzke L.C., Faraci F.M., Gorelick P.B., Gulati M., Kamel H., Knopman D.S., Launer L.J., Saczynski J.S., Seshadri S., Zeki Al Hazzouri A., American Heart Association Council on Hypertension, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Stroke Council (2016) Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 68, pp. 67–94, 169.

6. Illarionov S. (2007) *Vozrastnyie rasstroystva pamyati i vnimaniya: mehanizmy razvitiyai vozmozhnosti neurotransmitternoy terapii* [Age disorders of memory and attention: mechanisms of development and possibilities of neurotransmitter therapy]. *Nevrologicheskii zhurnal*, 2, pp. 34–40.
7. Kadyikov A., Shahparonova N. (2010) *Perspektivy neyroprotektivnoy terapii v lechenii kognitivnykh narusheniy* [Prospects of neuroprotective therapy in treatment of cognitive disorders]. *CONSILIUMMEDICUM*, 9, 12, pp. 72–75.
8. Oganov R. (2017) *Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Klinicheskie rekomendatsii* [Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 16 (6), 56 p.
9. Lavretskaya E. (2002) *Neyromidin (amiridin): novyy tip lekarstvennykh preparatov – stimulyatorov nervnoy i myshechnoy system* [Neuromidin (amiridine): a new type of drugs-stimulants of the nervous and muscular systems], Kiyv, 39 p. (in Russian).
10. Lelyuk V., Lelyuk S. (1996) *Vozmozhnosti dupleksnogo skanirovaniya v opredelenii ob'emnykh pokazateley mozgovogo krovotoka* [Possibilities of duplex scanning in determination of volume indices of cerebral blood flow]. *Ultrazvukovaya diagnostika*, 1, pp. 24–31.
11. Lelyuk V., Lelyuk C. (2001) *Tserebrovaskulyarnyy rezerv pri ateroskleroticheskom porazhenii brachiosefalnykh arteriy. Etyudy sovremennoy ultrazvukovoy diagnostiki* [Cerebrovascular reserve in atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries. Modern ultrasound diagnostics]. Kiev, Ukrmed. (in Russian).
12. Lelyuk V., Lelyuk S. (2003) *Tserebralnoe krovoobraschenie i arterialnoe davlenie* [Cerebral blood flow and arterial pressure], Moscow, 57 p. (in Russian).
13. Lelyuk V., Lelyuk C. (2000) *Ehografiya*, 3, pp. 271–278.
14. Mehilane L., Ryago L., Allikmets L. (1990) *Farmakologiya i klinika fenibuta* [Pharmacology and clinic of phenbutum], Tartu, IZD-VO TGU, 148 p. (in Russian).
15. *Nakaz MOZ Ukraini vld 19.07.2016 # 736 Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya mediko-tehnologichnih dokumentiv zi standartizatsiyi medichnoyi dopomogi pri dementsiyi* [Order of the Ministry of Health of Ukraine of July 19, 2016 № 736 on approval and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care in dementia]. (in Ukrainian).
16. Rubinsheyn S. (2004) *Eksperimentalnyie metody patopsihologii i opit primeneniya ih v klinike. Prakticheskoe rukovodstvo* [Experimental methods of pathopsychology and experience of their use in clinic. Practical guide], Moscow, Aprel-Press. (in Russian).
17. Svintitskiy A., Voronkov E. (2001) *Novaya gruppapsihotropnykh sredstv – trankvilizatoryis nootropnyim komponentom, ih mesto v povsednevnoy vrachebnoy praktike* [A new group of psychotropic drugs – nootropic tranquilizers, their place in daily medical practice], 8 p. (in Russian).
18. Lelyuk V., Lelyuk C. (2000) *Sostoyanie arterialnoy tserebralnoy gemodinamiki u patsientov s narusheniyami mozgovogo krovoobrascheniya na fone hronicheskoy sistolo-diastolicheskoy arterialnoy gipertenzii* [The state of arterial cerebral hemodynamics in patients with violation of cerebral circulation on the background of chronic systolic-diastolic arterial hypertension]. *Ehografiya*, 3, pp. 271–278.
19. Storozhenko S., Afanasev Yu. (2007) *Otsenka tserebrovaskulyarnoy reaktivnosti u bolnykh arterialnoy gipertenziei* [Assessment of cerebrovascular reactivity in patients with arterial hypertension]. *Sovremennyye naukoemkie tehnologii*, 10, p. 40.
20. Khomazyuk T., Krotova V. (2016) *Rannyya diagnostika ta korektsiya kognitivnykh porushen pri arterlalny gipertenzii u patsientiv pratsezdatsnogo viku* [Early diagnostics and correction of cognitive disorders in arterial hypertension in patients of working age]. *Materiali XVII Natsionalnogo kongresu kardiologiv Ukraini*, Kiyv, 3, p. 74.
21. Khomazyuk T., Krotova V., Soya O. (2017) *Arterlalna gipertenzlya ta yaklst zhittya: Chi mozhlivo pokraschiti kognitivniy potentslal patsientiv?* [Arterial hypertension and quality of life: is it possible to improve the cognitive potential of patients?]. *Materiali XVIII Natsionalnogo kongresu kardiologiv Ukraini*, Kiyv, p. 130. (in Ukrainian).

22. Bogdanova T., Gippenreyter Yu., Grigorenko E. (2002) *Eksperimentalnaya psihologiya: Praktikum: Uchebnoe posobie dlya vuzov* [Experimental psychology: workshop, textbook for universities]. Moscow, Aspekt Press, 383 p. (in Russian).
23. Yahno N., Shtulman D. (2005) *Bolezni nervnoy sistemyi* [Diseases of the nervous system]. Moscow. (in Russian).
24. Aaslid R. (2006) Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity. *Front Neurol. Neurosci*, 21, pp. 216–28.
25. Borson S., Scanlan J.M., Watanabe J., Tu S.P., Lessig M.J. (2005) Simplifying detection of cognitive impairment: comparison of the Mini-Cog and Mini-Mental State Examination in a multiethnic sample. *Am Geriatr Soc*, 5 (5), p. 871.
26. Buck D., Jacoby A., Massey A., Ford G. (2000) Evaluation of measures used to assess quality of life after stroke. *Stroke*, 31, pp. 2004–2010.
27. Lindegaard K.F., Bakke S.J., Grolimund P. (1986) Carotid Evaluation of cerebral AVM s using transcranial Doppler ultrasound. *J. Neurosurg.*, vol. 65, pp. 335–344.
28. Khomazyuk T., Krotova V. (2017) Cognitive function and overweight in patients with hypertension: are they linked? *J. Hypertens.*, vol. 35 (suppl. 2), pp. 325–326.
29. Khomazyuk T., Krotova V. (2016) Diagnosis and treatment of cognitive disorders in arterial hypertension. *J Hypertens*, vol. 34 (suppl. 1), p. 234.
30. Ellergast J.P. (2000) Gamma-aminobutyric acid – mediated neurophysiological effects in the central nervous system. *Brain neurophysiology*. Chicago: Illinois Univ. Press, pp. 497–530.
31. Fayers P.M., Machin D. (2000) *Quality of life: assessment, analysis, and interpretation*. John Wiley & sons, England.
32. Fayers P.M., Sprangers M.A. (2002) Understanding self-rated health. *Lancet*, 359, pp. 187–188.
33. Frost L., Andersen L.V., Johnsen S.P., Mortensen L.S. (2007) Lost life years attributable to stroke among patients with non-valvular atrial fibrillation: a nation-wide population-based follow-up study. *Neuroepidemiology*, 29, pp. 59–65.
34. Giller C.A. (1991) A bedside test for cerebral autoregulation using transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir*, vol. 108, no 1–2, pp. 7–14.
35. Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo J.M. (2002) Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59, pp. 1594–99.
36. Medically reviewed by Timothy J. Legg, PhD, PMHNP-BC on March 11, 2016, Written by Erica Cirino.
37. Nilsson P.M. (2013) Early vascular aging in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens.*, 31, 8, pp. 1517–1526.
38. Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M., Venkitachalam L., Kupelian V., Simonsick E.M., Health ABC Study (2005) Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*, 111, pp. 3384–3390.
39. Khomazyuk T., Krotova V., Soya O., Lakiza T. (2016) Syndrome of cognitive impairment and quality of life in patients with hypertension. *J Hypertens.*, vol. 34 (suppl. 2), p. 227.

Поступила/Received: 29.10.2018
 Контакты/Contacts: vika_krotova@ukr.net