

УДК 616.831-005.1-08:615.21/.22

DOI: 10.21802/2304-7437-2019-5(57)-119-127

ЕФЕКТИВНІСТЬ ГІДРОХЛОРИДУ АМІНОФЕНИЛМАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ В ЛІКУВАННІ ПОСТІНСУЛЬТНОЇ ВТОМИ

І. І. Дельва

*Українська медична стоматологічна академія;
м. Полтава, Україна; e-mail: iryna.delva@gmail.com*

Постінсультна втома (ПІВ) – розповсюджене ускладнення гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК). Потенційно ефективною групою препаратів фармакологічної корекції можуть бути психостимулюючі та ноотропні засоби.

***Мета** – дослідити ефективність гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти в лікуванні ПІВ. Матеріали та методи. У відкрите неконтрольоване дослідження було включено 29 пацієнтів з ПІВ. Використовувалися: багатомірна шкала для оцінки втоми (MFI-20), госпітальна шкала тривоги та депресії, шкала апатії Starkstein, Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій, шкали Ерворт. За часовими характеристиками, ПІВ умовно поділяли на персистуючу та пізню ПІВ. Пацієнти приймали гідрохлорид амінофенілмасляної кислоти в дозі 250 мг тричі на добу, всередину протягом 6-ти тижнів.*

***Результати та їх обговорення.** 6-ти тижневий прийом гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти достовірно не змінював компоненти ПІВ та усі інші досліджувані параметри, але достовірно зменшував кількість випадків глобальної ПІВ і частоту тривожних розладів, інтенсивність глобальної, психічної та мотиваційної ПІВ. При обстеженні через 6 тижнів після припинення прийому препарату усі вище наведені зміни, окрім зменшення частоти тривожних розладів, втрачали свою достовірність і поверталися до першопочаткових значень.*

***Висновки.** Прийом гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти протягом 6-ти тижневого періоду асоціюється зі зниженням частоти глобальної ПІВ та тривожних розладів, зі зниженням інтенсивності глобальної, психічної та мотиваційної ПІВ у пацієнтів з ПІВ, що виникла через 3 місяці та пізніше після розвитку ГПМК. Призначення гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти не впливає на кількісні та якісні показники ПІВ, що виникла в гострому періоді ГПМК, що може бути непрямим доказом патогенетичної відмінності ПІВ, залежно від часу її виникнення після ГПМК.*

***Ключові слова:** інсульт, втома, інтенсивність, фармакотерапія, гідрохлорид амінофенілмасляної кислоти.*

Постінсультна втома (ПІВ) – розповсюджене ускладнення гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) з різноманітними довгостроковими негативними наслідками [7]. На відміну від фізіологічної втоми, ПІВ не залежить від об'єму і виду навантажень та не зникає після відпочинку [5].

До теперішнього часу існує дуже мало досліджень, присвячених фармакологічній корекції ПІВ, і ті мають досить невтішні результати [7]. Відомо лише про єдиний препарат – модафініл (психостимулятор, що впливає на моноамінергічні системи [6]), який протягом 6-ти тижнів прийому викликав достовірне зниження рівня ПІВ у відновному періоді інсультів [2]. Варто зазначити, що в двох рандомізованих клінічних дослідженнях тримісячний прийом селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (флуоксетину, дулоксетину, циталопраму, сертраліну) у відновному та резидуальному періодах інсульту, при достовірному зменшенні депресивних проявів, ніяким чином не впливав на якісні та кількісні характеристики ПІВ [3; 8].

ПІВ – гетерогенне явище, яке, в залежності від строків виникнення після інсульту, має доволі відмінні етіопатогенетичні риси. В гострому періоді ГПМК ПІВ асоціюється, переважно, з біологічними чинниками: з особливостями самого інсульту та гормонально-імунним дисбалансом, що його супроводжує. ПІВ, що виникає в більш пізні терміни після ГПМК, як і тривале персистування ПІВ, у своїй основі мають, переважно, психо-емоційні розлади [4; 9; 15]. В результаті можна припустити, що менеджмент ПІВ повинен базуватися на її мультикомпонентній концепції і, відповідно, має бути індивідуалізованим та специфічним.

Беручи до уваги неефективність серотонінергічної складової в корекції ПІВ [3; 8], необхідно проводити подальший пошук препаратів, які б поряд з нормалізацією психо-емоційних характеристик, також мали б і значимі впливи на ПІВ. Потенційно ефективною групою препаратів із подібними властивостями можуть бути психостимулюючі та ноотропні засоби. Одним з ефективних сучасних їх представників є гідрохлорид амінофенілмасляної кислоти (похідне фенілетиламіну та гамма-аміномасляної кислоти) – денний транквілізатор з ноотропними властивостями, що має ГАМК-ергічні та помірні дофамінергічні ефекти. Препарат зменшує відчуття напруженості, тривоги, страху, нормалізує сон, зменшує когнітивні розлади, поліпшує фізичну та розумову діяльність [10].

Мета роботи – дослідити ефективність гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти в лікуванні ПІВ.

Матеріал та методи

У відкрите неконтрольоване дослідження було включено 29 пацієнтів, що мали ПІВ, згідно субшкали глобальної втоми – складової багатомірної шкали для оцінки втоми (MFI-20). Остання складається з 20

питань і включає в себе субшкали для оцінки глобальної ПІВ та окремих її компонентів: фізичного, психічного, мотиваційного та пов'язаного з активністю. Значення для кожної субшкали 12 та більше з 20 можливих балів вважається маркером наявності певного компоненту втоми [1].

Умовами включення пацієнтів у дослідження була відсутність супутньої патології, яка могла б впливати на виникнення втоми (онкологічні захворювання, хвороби системи крові, декомпенсована соматична патологія, прогресуюча стенокардія, гострий інфаркт міокарду), зловживання алкоголем, ознаки деменції (значення короткої шкали оцінки психічного статусу менше 24), депресивні та тривожні розлади (значення відповідних субшкал госпітальної шкали депресії та тривоги більше 10), виражені розлади мови (афазії, дизартрії), порушення функції письма, що не дозволяють належно заповнювати опитувальники, виражені постінсультні функціональні порушення (значення за модифікованою шкалою Ренкіна ≥ 4 балів). Обов'язковою умовою для включення пацієнтів у дослідження була їх відмова від використання будь-яких психостимулюючих та ноотропних препаратів протягом 6-ти тижневого періоду прийому гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти.

Ознаки тривоги та депресії оцінювалися за госпітальною шкалою тривоги та депресії (використовували критичне значення 4 бали для субшкал тривоги та депресії, як це рекомендовано для пацієнтів з інсультами) [13]. Для виявлення апатичних розладів застосовували шкалу апатії Starkstein (за показниками шкали ≥ 14 балів пацієнтів дихотомізували на тих, хто має симптоми апатії та тих, хто їх не має) [14]. Легкі когнітивні розлади (ЛКР) діагностувалися за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (критичне значення < 26 балів) [12]. Підвищена денна сонливість (ДНС) визначалась за допомогою шкали Epworth (при її значеннях ≥ 10 балів).

За часовими характеристиками ПІВ умовно поділяли на персистуючу (яка діагностувалася вже під час перебування пацієнта в стаціонарі або під час обстеження через 1 місяць після ГПМК та все ще була наявна під час обстеження через 3 місяці після ГПМК) та пізню ПІВ (яка вперше фіксувалася через 3 місяці або пізніше після розвитку ГПМК [4]).

Пацієнти приймали гідрохлорид амінофенілмасляної кислоти в дозі 250 мг тричі на добу (ранок – обід – вечір), всередину, протягом 6-ти тижнів. Базисна терапія включала в себе антиагреганти, антикоагулянти, гіпотензивні, гіполіпідемічні, антидіабетичні, кардіологічні препарати.

Обстеження пацієнтів проводили тричі. У випадках персистуючої ПІВ перше обстеження здійснювали через 3 місяці після ГПМК, друге –

після 6-ти тижневого прийому гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти, і третє – ще через 6 тижнів після припинення прийому препарату. У випадках пізньої ПІВ, перше обстеження проводили через 3 або 6 місяців після ГПМК (в залежності від того, коли вперше діагностувалася ПІВ), друге – через 6 тижнів прийому гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти і третє – ще через 6 тижнів після припинення прийому препарату.

Якісні показники представлені у вигляді абсолютної кількості (n) та відсотків (%). При аналізі кількісних ознак (вік пацієнтів, кількість призначених для одного пацієнта препаратів) перевіряли нормальність їх розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Кількісні значення з нормальним розподілом були представлені у вигляді середньої арифметичної (M) та середнього квадратичного відхилення (σ). Кількісні значення, що мали ненормальний розподіл, були представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного (25%-75%) розмаху (Q1-Q3). Зіставлення якісних показників проводили з використанням точного критерію Фішера. Достовірність відмінностей між кількісними ознаками із ненормальним розподілом проводили за допомогою непараметричного парного U-критерію Манна-Уїтні. В усіх випадках достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Кількість спостережень представлена в таблиці 1. Протягом дослідження 3 пацієнти (2 з персистуючою ПІВ та 1 з пізньою ПІВ) передчасно закінчили співпрацю в силу різних причин: у зв'язку з небажанням приймати препарат (1 пацієнт), переїздом в інше місто для проживання (1 пацієнт), небажанням з'явитися на останні обстеження вже після закінчення прийому гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти (1 пацієнт).

Таблиця 1. Кількість спостережень

Тип ПІВ	Обстеження		
	перше	Друге	Третє
персистуюча	15	14	13
Пізня	14	14	13

Таблиця 2 демонструє, що пацієнти обох груп мали приблизно однакові значення тих параметрів, які потенційно можуть змінювати фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості препарату (середній вік, коморбідний профіль).

Таблиця 2. Характеристики пацієнтів, що включені в дослідження

Характеристики		Тип ПІВ	
		персистуюча	пізня
середній вік (роки), M±σ		59,4±8,0	57,9±6,5
чоловіки, n (%)		8 (53%)	4 (29%)
Тип ГПМК	ішемічний інсульт, n (%)	11 (73%)	14 (100%)
	геморагічний інсульт, n (%)	3 (20%)	-
	транзиторна ішемічна атака, n (%)	1 (7%)	-
Супутні захворювання	артеріальна гіпертензія, n (%)	11 (73%)	12 (86%)
	ішемічна хвороба серця, n (%)	12 (80%)	10 (71%)
	цукровий діабет, n (%)	7 (47%)	4 (29%)
	фібриляція передсердь, n (%)	4 (27%)	3 (21%)
Модифікована шкала Ренкіна, бали	3, n (%)	3 (20%)	1 (7%)
	2, n (%)	4 (27%)	4 (29%)
	1, n (%)	4 (27%)	5 (36%)
	0, n (%)	4 (27%)	4 (29%)

Таблиця 3 показує відсутність будь-яких достовірних змін жодного з компонентів ПІВ та всіх інших параметрів, що досліджувалися, після 6-ти тижневого прийому гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти.

Таблиця 3. Ефекти гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти у пацієнтів з персистуючою ПІВ

Параметри	Обстеження					
	перше		друге		третє	
	n (%)	Me (Q1-Q3)	n (%)	Me (Q1-Q3)	n (%)	Me (Q1-Q3)
глобальна втома	15 (100%)	13,0 (12,5-14,0)	13 (93%)	13,0 (13,0-14,0)	12 (92%)	13,5 (12,8-14,0)
фізична втома	13 (87%)	13,0 (12,0-14,0)	11 (79%)	13,0 (12,5-14,0)	12 (92%)	13,0 (13,0-14,0)
психічна втома	13 (87%)	13,0 (12,0-13,0)	11 (79%)	13,0 (12,0-14,0)	9 (69%)	13,0 (13,0-14,0)
мотиваційна втома	12 (80%)	13,0 (12,8-14,0)	9 (63%)	12,0 (12,0-14,0)	9 (69%)	14,0 (13,0-14,0)
втома, пов'язана з активністю	12 (80%)	13,0 (12,0-13,3)	10 (71%)	13,0 (12,0-14,0)	11 (85%)	13,0 (12,0-13,0)
тривожні розлади	6 (40%)	-	6 (43%)	-	6 (46%)	-
депресивні розлади	5 (33%)	-	4 (29%)	-	4 (31%)	-
апатичні розлади	3 (20%)	-	2 (14%)	-	3 (23%)	-
ЛКР	10 (67%)	-	9 (64%)	-	9 (69%)	-
ПДС	3 (20%)	-	1 (7%)	-	4 (31%)	-

Таблиця 4 доводить, що 6-ти тижневий прийом гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти достовірно зменшував кількість випадків глобальної ПІВ і частоту тривожних розладів, також достовірно змен-

шував інтенсивність глобальної, психічної та мотиваційної ПТВ. Але, при наступному обстеженні (через 6 тижнів після припинення прийому препарату) усі вище наведені зміни, окрім зменшення частоти тривожних розладів, втрачали свою достовірність і поверталися до першопочаткових значень.

Таблиця 4. Ефекти гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти у пацієнтів із пізньою ПТВ

Параметри	Обстеження					
	перше		друге		третє	
	n (%)	Me (Q1-Q3)	n (%)	Me (Q1-Q3)	n (%)	Me (Q1-Q3)
глобальна втома	14 (100%)	13,0 (12,3-14,8)	9 (64%)*	12,0 (12,0-12,0)**	13 (100%)	14,0 (13,0-15,0)
фізична втома	9 (64%)	13,0 (13,0-14,0)	7 (50%)	13,0 (12,0-14,0)	7 (54%)	13,0 (13,0-14,5)
психічна втома	8 (57%)	14,0 (13,0-14,0)	6 (43%)	12,0 (12,0-12,0)**	6 (46%)	14,0 (12,5-14,8)
мотиваційна втома	7 (50%)	14,0 (13,5-16,5)	5 (36%)	12,0 (12,0-12,0)**	6 (46%)	14,0 (13,3-16,3)
втома, пов'язана з активністю	8 (57%)	14,5 (13,8-16,0)	7 (50%)	13,0 (12,0-14,5)	9 (69%)	14,0 (13,0-16,0)
тривожні розлади	12 (86%)	-	5 (36%)*	-	6 (46%)*	-
депресивні розлади	11 (79%)	-	9 (64%)	-	8 (62%)	-
апатичні розлади	1 (7%)	-	2 (14%)	-	2 (15%)	-
ЛКР	4 (29%)	-	4 (29%)	-	4 (31%)	-
ПДС	4 (29%)	-	2 (14%)	-	4 (31%)	-

Примітки: * - достовірні відмінності ($p < 0,05$), згідно точного критерію Фішера, при порівнянні з результатами першого обстеження; ** - достовірні відмінності ($p < 0,05$), згідно U-критерію Манна-Уїтні, при порівнянні з результатами першого обстеження.

Істотна різниця в ефективності гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти у пацієнтів з персистуючою та пізньою ПТВ може бути непрямим доказом патогенетичних відмінностей обох типів ПТВ.

Не зважаючи навіть на минулі ефекти гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти, з клінічної точки зору, доцільним є призначення препарату у пацієнтів з пізньою ПТВ. Імовірно, поєднання прийому гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти з адекватними фізичними та розумовими навантаженнями може сприяти оптимізації реабілітаційного

процесу, тим більше, що препарат позитивно впливає саме на психічний та мотиваційний компонент втому, що є дуже важливим ув спонуканні пацієнтів до активної реабілітації.

Крім того, post-hoc аналіз результатів використання модафінілу в корекції ПІВ виявив, що зниження рівня ПІВ на кожен бал за шкалою MFI-20 супроводжувалося покращенням показників якості життя пацієнтів [11]. Тому, не зважаючи на нестійкий ефект гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти в корекції пізньої ПІВ, його, ймовірно, варто призначати для покращення якості життя пацієнтів.

Виявлені нами ефекти гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти в корекції пізньої ПІВ повинні бути підтверджені та деталізовані через вивчення ефектів повторних курсів прийому препарату на більшій кількості пацієнтів із застосуванням стандартизованих реабілітаційних заходів та, по можливості, уніфікованою фармакотерапією.

Висновки

1. Прийом гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти протягом 6-ти тижневого періоду асоціюється зі зниженням частоти глобальної ПІВ та тривожних розладів, зі зниженням інтенсивності глобальної, психічної та мотиваційної ПІВ у пацієнтів з ПІВ, що виникла через 3 місяці та пізніше після розвитку ГПМК.

2. Призначення гідрохлориду амінофенілмасляної кислоти не впливає на кількісні та якісні показники ПІВ, що виникла в гострому періоді ГПМК, що може бути непрямим доказом патогенетичної відмінності ПІВ, залежно від часу її виникнення після ГПМК.

Література

1. Zakharov V., Voznesenskaya T. Nervno-psikhicheskiye narusheniya: diagnosticheskiye testy. M.:MEDpressinform; 2013. 315 s.
2. Bivard A., Lillicap T., Krishnamurthy V., Holliday E., Attia J. et al. MIDAS (modafinil in debilitating fatigue after stroke): a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. Stroke, STROKEAHA-116. doi:10.1186/s13063-016-1537-4.
3. Choi-Kwon S., Choi J., Kwon S.U., Kang D.W., Kim J.S. Fluoxetine is not effective in the treatment of post-stroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study. Cerebrovasc Dis. 2007;23:103–108. doi: 10.1159/000097045.
4. Delva M., Lytvynenko N., Delva I. Factors associated with the time-based phenomenology of post-stroke fatigue over the first year after stroke occurrence. Georgian medical news. 2018;6 (279):92–97.
5. Duncan F., Wu S., Mead G.E. Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies. J. Psychosom. Res. 2012;73:18–27.
6. Gerrard P., Malcolm R. Mechanisms of modafinil: A review of current research. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007;3(3):349-364.

7. Hinkle J., Becker K., Kim J. Poststroke fatigue: emerging evidence and approaches to management: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke*. 2017;48(7):159-170. doi: 10.1161/STR.000000000000132.
8. Karaiskos D., Tzavellas E., Spengos K., Vassilopoulou S., Paparrigopoulos T. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24:349–353. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11110325.
9. Karen C., Marsh EB. Chronic post-stroke fatigue: It may no longer be about the stroke itself. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2018;174:192-197.
10. Lapin I. Phenibut (beta-phenil-GABA): tranquilizer and nootropic drug. *CNS Drug Rev*. 2001;7(4):471-481.
11. Lillcrap T.P., Levi C., Holliday E., Parsons M.W., Bivard A. Short-and long-term efficacy of modafinil at improving quality of life in stroke survivors; A post-hoc sub study of the MIDAS trial. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:269. doi.org/10.3389/fneur.2018.00269.
10. Nasreddine S., Phillip N., Bedirian V. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment *Journal of the American Geriatric Society*. 2005;53:695–699.
11. Sagen U., Vik T., Moum T. Screening for anxiety and depression after stroke: comparison of the hospital anxiety and depression scale and the Montgomery and Asberg depression rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*. 2009;67(4):325–332.
12. Starkstein S., Migliorelli R., Manes F. The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 1995;2:540-546.
13. Wu S., Mead G., Macleod M. Model of understanding fatigue after stroke. *Stroke*. 2015;46(3):893–898. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006647.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 26.02.2019 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., професором Матейком Г.Б.,
д.м.н., професором Копчею В.С. (м. Тернопіль)*

EFFECTIVENESS OF AMINOPHENYLBUTIRIC ACID IN THE TRATMENT OF POST-STROKE FATIGUE

I. Delva

*Ukrainian Medical Stomatological Academy; Poltava, Ukraine;
e-mail: iryna.delva@gmail.com*

Up to now, a few studies were devoted to pharmacological correction of post-stroke fatigue (PSF) with rather disappointing results. PSF etiopathogenetic features in some extent depend on the time of PSF occurrence af-

ter acute cerebrovascular event (ACE). On this basis, it can be assumed that PSF management should be based on the time of PSF onset. Aim: to assess effectiveness of psychostimulant and nootropic drug – aminophenylbutiric acid in the treatment of PSF. Material and methods. The study included 29 patients who had global fatigue according to global fatigue subscale of multidimensional fatigue inventory-20 scale. 14 patients had persistent PSF (when PSF was firstly diagnosed within 1 month after ACE and was still present at 3 months after ACE), 15 patients had late PSF (when PSF was firstly diagnosed at 3 months after ACE or later). Aminophenylbutiric acid was taken orally 250 mg three times a day for 6 weeks. Rates and intensities of global PSF as well as rates and intensities of certain PSF aspects (physical, mental, motivational, activity-related) were evaluated and compared before and after 6 weeks treatment period. Results and discussion. In the cases of persistent PSF there were no significant changes in rate and severity of global PSF as well as no significant changes in rate and severity of all PSF components. On the other hand, 6 weeks aminophenylbutiric acid intake was associated with some statistically significant changes in characteristics of late PSF: decreasing of global PSF rate (from 100% to 64%), reduction of global PSF intensity (from 13,0 (12,3-14,8) to 12,0 (12,0-12,0)), reduction of mental PSF intensity (from 14,0 (13,0-14,0) to 12,0 (12,0-12,0)) and reduction of motivational PSF intensity (from 14,0 (13,5-16,5) to 12,0 (12,0-12,0)). Conclusions. 1. In cases of PSF onset at 3 months after ACE or later, aminophenylbutiric acid use for 6 weeks was associated with significant decreasing of global PSF rate, significant reduction of global, mental and motivational PSF intensities. 2. In cases of PSF onset within the first month after ACE, aminophenylbutiric acid use for 6 weeks was not associated with any PSF characteristics.

Key words: *stroke, fatigue, intensity, pharmacotherapy, aminophenylbutyric acid hydrochloride.*