

# Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции

Профессор А.Г. Гимоян, Г.Г. Силванян

Ереванский ГМУ им. М. Гераци

## РЕЗЮМЕ

Одной из глобальных проблем в современной медицине является проблема сохранения и восстановления высших психических функций. По данным ВОЗ, более 20 млн человек в мире страдают деменцией.

**Цель исследования:** определение эффективности и безопасности применения Милдроната® при сосудистых когнитивных нарушениях и поиск дополнительных возможностей препарата при его длительном приеме в составе комбинированной терапии.

**Материал и методы:** проведено сравнительное наблюдательное исследование, в ходе которого в исследуемой группе в составе комплексной терапии назначался Милдронат® внутривенно капельно в суточной дозе 1000 мг препарата в 250 мл физиологического раствора однократно утром в течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием 500 мг 2 р./день в течение 3-х месяцев. Исследуемая группа включала 120 пациентов, находившихся на лечении с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия с когнитивными нарушениями. Результаты исследуемой группы сравнивали с результатами контрольной группы пациентов (n=135), имевших в анамнезе перенесенное цереброваскулярное заболевание (инсульт, транзиторная ишемическая атака), страдающих дисциркуляторной энцефалопатией с когнитивными нарушениями и принимающих в составе комплексной терапии ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Пациенты обеих групп по степени нарушения когнитивных функций были распределены на 3 подгруппы.

**Результаты:** исследование когнитивных функций выявило у больных, получавших лечение Милдронатом®, статистически значимое укорочение времени запоминания 10 слов. При выполнении теста рисования часов у 32 больных удалось добиться возвращения показателей к возрастной норме. На фоне проводимой терапии отмечалось также улучшение качества сна. Комплексная терапия с Милдронатом® оказывала положительное воздействие и на такой интегральный параметр, как качество жизни пациента. В исследуемой группе достоверно больше была доля больных с улучшением когнитивных функций, а с отсутствием эффекта почти в 2 раза меньше, чем в контрольной.

**Вывод:** применение Милдроната® позволяет оказывать непосредственное воздействие на когнитивную дисфункцию, гармонично воздействовать на двигательную и эмоциональную сферу, заметно улучшить качество жизни пациентов и уменьшить проявления коморбидной патологии.

**Ключевые слова:** когнитивные расстройства, диагностика, метаболическая терапия, Милдронат®.

**Для цитирования:** Гимоян А.Г., Силванян Г.Г. Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции // PMЖ. 2017. № 21. С. 1518–1524.

## ABSTRACT

The use of mildronate in the treatment of cognitive impairments in vascular dementia

Gimoyan L.G., Silvanyan G.G.

Yerevan State Medical University named after M. Heratsi

One of the global problems in modern medicine is the problem of preserving and restoring higher mental functions. More than 20 million people in the world suffer from dementia according to WHO.

**Aim:** to determine the efficacy and safety of Mildronate® in the treatment of vascular cognitive impairments and to find additional possibilities of its long-term use as part of a combination therapy.

**Patients and methods:** a comparative observational program was conducted, during which Mildronate® was prescribed in drip infusions in a daily dose of 1000 mg of the preparation in 250 ml of physiological saline once a day for 10 days with further switching to oral administration of 500 mg twice a day for 3 months. The study group included 120 patients with a diagnosis of dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment. The results were compared with the control group of patients (n = 135) who had a history of cerebrovascular disease (stroke, transient ischemic attack), with dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment and took acetylcholinesterase inhibitors as part of complex therapy. According to the degree of cognitive impairment the patients of both groups were divided into 3 subgroups.

**Results:** the study of cognitive functions revealed a statistically significant shortening time of remembering of 10 words in patients treated with Mildronate®. According to the clock drawing test, 32 patients managed to achieve the normal level of recovery. Against the background of the therapy, there was also an improvement in the quality of sleep. Complex therapy with Mildronate® had a positive impact on such an integral evaluation as the patient's quality of life. In the study group, the proportion of patients with an improvement in cognitive functions was significantly greater, and the number of patients with the absence of the effect was almost 2 times less than in the control group.

**Conclusion:** the use of Mildronate® has a direct effect on dysfunction, harmonizes the motor and emotional sphere, significantly improves the quality of life and reduces the manifestations of comorbid pathology.

**Key words:** cognitive impairments, diagnosis, metabolic therapy, Mildronate®.

**For citation:** Gimoyan L.G., Silvanyan G.G. The use of mildronate in the treatment of cognitive impairments in vascular dementia // RMJ. 2017. № 21. P. 1518–1524.

## Введение

За последние десятилетия возрос интерес врачей и исследователей к проблеме когнитивных нарушений [1-6]. Актуальность вопроса, с одной стороны, обусловлена открытием патогенетических механизмов когнитивных нарушений и выдвиганием новых подходов к восстановлению функций нейронов головного мозга, с другой – «постарением» населения и резким повышением выживаемости пациентов с инфарктом миокарда и инсультом. Проблема сохранения и восстановления высших психических функций становится междисциплинарной и одной из глобальных в современной медицине [1, 2, 5-18]. По данным ВОЗ, более 20 млн человек в мире страдают деменцией, и этот показатель неуклонно растет [6]. Предполагается, что не менее чем в 10-30% случаев когнитивные нарушения носят смешанный сосудисто-дегенеративный характер. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что различные факторы риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, фибрилляцию предсердий, метаболические и эмоциональные нарушения, могут быть связаны с повышенным риском возникновения когнитивной дисфункции и деменции [1, 2, 7, 10, 19-24].

## Этиология и патогенез

В основе патогенеза наиболее распространенных дисциркуляторных сосудистых состояний лежит критическое несоответствие между потребностями тканей в кислороде и фактическим его поступлением [1, 14, 25-30], нарушение энергетического внутриклеточного обмена вследствие выраженной тканевой ишемии. Поражение головного мозга не ограничивается одним очагом, а носит многоочаговый или диффузный характер. В таких случаях развивается нарушение нескольких или всех когнитивных функций, и можно проследить несколько патогенетических механизмов формирования нарушений.

Прогрессирующее поражение церебральных сосудов становится причиной тяжелой утраты трудоспособности в более поздних стадиях заболевания с нарушением способности к самообслуживанию и существенным ухудшением качества жизни. Ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности при дисциркуляторной энцефалопатии играет поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей и подкорковых структур (феномен разобщения). Наиболее чувствительны к кислородному голоданию нейроны гиппокампа – отдела, наиболее тесно связанного с процессами запоминания и памяти [4, 9, 10, 22, 31, 32]. При проблемах с кровообращением и последующем развитии гипоксии процессы ишемического повреждения усугубляются под влиянием повышенного выброса катехоламинов. Достаточно сложным и разнородным представляется патогенез депрессивных симптомов при дисциркуляторной энцефалопатии и их взаимосвязь с когнитивными расстройствами [5, 31]. Цереброваскулярная и растущая коморбидная патология является не только существенным бременем для больного, но и вызовом современной медицинской науке, требуя поиска новых эффективных терапевтических стратегий. Одна из них связана с применением так называемых метаболических препаратов [1, 2, 7, 19, 24, 33-36].

## Механизм действия мельдония

Понятие «метаболическая терапия» объединяет препараты с различным механизмом действия, применение которых обеспечивает энергетический метаболизм клетки путем фар-

макологического управления в ней процессами образования аденозинтрифосфата (АТФ). Митохондрии являются «силовой станцией» клетки, поскольку в них синтезируется большая часть необходимого клетке АТФ [3, 7, 19-21].

Существуют 2 пути образования АТФ:  $\beta$ -окисление жирных кислот и гликолиз [3, 7, 19-21, 24, 35]. В условиях адекватного кровоснабжения синтез АТФ происходит преимущественно за счет окисления жирных кислот с помощью карнитинового челнока ( $\beta$ -окисление). При недостатке кислорода в митохондриях скапливаются недоокисленные жирные кислоты, что приводит к угнетению синтеза АТФ и нарушению дыхания клетки. Уровень АТФ в ткани резко падает, повышается проницаемость мембран для ионов кальция, развивается оксидативный стресс с накоплением токсических продуктов, которые повреждают клеточную мембрану и блокируют доставку АТФ к органеллам клетки из митохондрий. В результате клетка гибнет, ткань отмирает, что ведет к инфарктам и инсультам. Кроме того, свободные жирные кислоты обладают аритмогенным действием и повышают риск фибрилляции желудочков.

Учитывая высокую опасность накопления недоокисленных жирных кислот в условиях клеточной гипоксии, возникла необходимость создания препаратов, которые в условиях недостаточного кровоснабжения были бы способны переключить производство энергии с  $\beta$ -окисления жиров на гликолиз, при котором значительно уменьшается потребление кислорода и дающий в результате больше энергии.

В результате поиска был создан новый класс лекарственных средств – парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (p-FOX). По признанию FDA (США), это единственный новый класс антиангинальных лекарственных средств, созданных за последние 30 лет [12, 35]. Его наиболее известные представители – ранолазин, триметазидин, мельдоний. Эти препараты либо тормозят скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий (триметазидин), либо, уменьшая количество карнитина, ограничивают транспорт жирных кислот через мембраны (мельдоний – Милдронат®) [12, 35, 36].

В настоящее время использование этих препаратов рассматривается как наиболее перспективное направление цитопroteкции при гипоксии.

Мельдоний (Милдронат®) был разработан в 1975 г. в Риге профессором Иваром Калвиншем. Поскольку Мельдоний проявляет себя как кардиопротектор, возникла идея применить его в клинической медицине для людей, подверженных высоким нагрузкам в условиях гипоксии. По словам изобретателя, мельдоний, снижая скорость производства карнитина из его предшественника –  $\gamma$ -бутиробетаина, замедляет окисление жирных кислот, которое возможно только с помощью карнитина [7, 13-15, 18, 21]. Мельдоний также снижает абсорбцию экзогенного карнитина в тонкой кишке (из пищи, напитков и т. п.) [18, 36] благодаря конкурентному воздействию на специфический белок-транспортер.

Японскими исследователями был предложен еще один возможный путь влияния мельдония на содержание карнитина в организме – ингибирование реабсорбции карнитина в почках [36]. В результате карнитин не реабсорбируется в почках и повторно не метаболизируется, а сразу выводится из организма. Все вышеуказанные механизмы приводят к снижению концентрации карнитина, и, следовательно, уменьшению поступления длинноцепочечных жирных кис-

лот в митохондриях (но, что очень важно, без торможения метаболизма короткоцепочечных жирных кислот, обеспечивая тем самым сохранение дыхания клетки). Подавляя обратимо синтез карнитина, мельдоний способствует накоплению предшественника карнитина –  $\gamma$ -бутиробетаина, концентрация которого возрастает в десятки раз. Оказалось, что процесс накопления  $\gamma$ -бутиробетаина играет не менее важную роль в механизме действия мельдония, чем собственно торможение  $\beta$ -окисления, т. е.  $\gamma$ -бутиробетаин структурно схож с ацетилхолином и стимулирует синтез оксида азота (NO). Повышение концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов в эндотелии кровеносных сосудов, что также способствует стимуляции синтеза NO сосудистой стенкой, уменьшая тем самым проявления эндотелиальной дисфункции. Это сопровождается снижением общего периферического сосудистого сопротивления, вызванного адреналином спазма сосудов, торможением агрегации тромбоцитов и увеличением эластичности мембран эритроцитов [7, 13–15, 18, 21].

Открытие ключевой роли NO в качестве сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе в 1998 году было удостоено Нобелевской премии, а в 1992 году журнал «Наука» назвал его «молекулой года».

Важным является то, что мельдоний оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону различных тканей, практически не влияя на незатронутые ишемией участки, что дает возможность избежать эффекта обкрадывания [1, 3, 4, 7, 19, 20, 30, 31, 33, 34]. Оксид азота и ацетилхолин являются важнейшими биологическими медиаторами, регулирующими множество физиологических процессов как в центральной, так и в вегетативной нервной системе, в т.ч. интеллектуальные процессы. Он особенно важен для процессов памяти – основы интеллекта [1, 4, 5, 9, 10, 13, 22, 23, 31, 32].

Ключевым фактором гипоксического повреждения мозга является ишемический, или глутаматный каскад, который многие исследователи рассматривают в качестве триггера эксайтотоксического повреждения и основной причины гибели нейронов [15, 21, 31]. Результатом стресса становятся функционально-органическое повреждение мозга и выброс нейротоксинов и нейротрансмиттеров. Глутамат является возбуждающим нейромедиатором и содержится в большинстве нейронов головного мозга. В нормальных условиях нейроны и клетки глии поглощают избыточный глутамат из межклеточного пространства, но в условиях ишемии нарушение энергозависимых процессов обратного поглощения ведет к накоплению глутамата, что способствует запуску процессов апоптоза. Таким образом, улучшая метаболизм нейронов при ишемии, парциальные ингибиторы окисления жирных кислот, наряду с подавлением  $\beta$ -окисления, улучшением функции эндотелия, способствуют торможению глутаматного каскада и, следовательно, предотвращают развитие апоптоза и сохраняют жизнедеятельность нейронов.

Надо отметить, что по сравнению с триметазидином в неврологии мельдоний (Милдронат®) имеет ряд преимуществ:

1) триметазидин тормозит окисление в митохондриях всех жирных кислот – как длинноцепочечных (количество атомов углерода больше 8), так и короткоцепочечных (количество атомов углерода меньше 8), однако никоим образом не мешает накоплению активированных жирных кислот в митохондриях [37];

2) триметазидин не рекомендован пациентам, страдающим болезнью Паркинсона, синдромом беспокойных ног, тремором и другими двигательными расстройствами, а также имеющим тяжелую почечную недостаточность;

3) триметазидин не рекомендован для устранения шума в ушах, головокружения и нарушения зрения в связи с отсутствием достаточной доказательной базы.

Таким образом, мельдоний является метаболически более «высокотехнологичным» цитопротектором, не «загрязняющим» митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен; он проходит гематоэнцефалический барьер и тормозит распад нейромедиаторных моноаминов и нейротрансмиттеров, необходимых для нормального функционирования мозга [3, 8, 10, 14–16, 20, 21, 24, 30].

Более 20 лет мы успешно применяем мельдоний (Милдронат®) в клинической практике в качестве антиоксиданта и цитопротектора в комплексной терапии острых и хронических форм цереброваскулярных заболеваний, а также сопутствующей коморбидной патологии.

**Цель исследования:** определение эффективности и безопасности применения Милдроната® при сосудистых когнитивных нарушениях и поиск дополнительных возможностей препарата при его длительном приеме в составе комбинированной терапии.

#### Материал и методы

Основными параметрами включения пациентов в исследование было наличие когнитивных нарушений на фоне хронических форм цереброваскулярных заболеваний.

Проведено сравнительное наблюдательное исследование, в ходе которого в основной группе в составе комплексной терапии назначался Милдронат® внутривенно капельно в суточной дозе 1000 мг препарата в 250 мл физиологического раствора однократно утром в течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием 500 мг 2 р./день в течение 3-х месяцев.

Исследуемая группа включала 120 пациентов (48 мужчин и 72 женщины, средний возраст 71,6±8,3 года), находившихся на лечении с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия с когнитивными нарушениями. Результаты лечения в исследуемой группе сравнивали с результатами в контрольной группе пациентов (n=135; 53 мужчины и 82 женщины, средний возраст 70,6±9,1 года), имевших в анамнезе перенесенное цереброваскулярное заболевание (инсульт, транзиторная ишемическая атака), страдающих дисциркуляторной энцефалопатией с когнитивными нарушениями и принимающих в составе комплексной терапии ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Статистически значимых различий по возрасту между исследуемой и контрольной группами не было. Пациенты обеих групп на момент включения в исследование были сопоставимы по выраженности когнитивных расстройств по шкалам MMSE и FAB.

В обеих группах пациенты были распределены на 3 подгруппы в зависимости от степени нарушения когнитивных функций – легкой, умеренной, тяжелой.

1. Легкая степень. Больные осознают снижение когнитивных способностей по сравнению с преморбидным уровнем и выражают беспокойство по этому поводу. Жалобы на снижение памяти, эмоциональную лабильность и повышенную утомляемость при умственной работе. Легкие когнитивные нарушения отражаются в жалобах больного, но не обращают на себя внимания окружающих, не

вызывают затруднений в повседневной жизни. Вместе с тем отмечается определенное снижение концентрации внимания, умственной работоспособности, запоминания нового материала (MMSE: 21–25 баллов).

2. Умеренная степень. Большой периодически путается во времени и пространстве, при выполнении двусложных инструкций допускает ошибки, проявляет умеренное снижение оперативной памяти. Умеренные когнитивные нарушения заметны не только самому больному, но и обращают на себя внимание окружающих. Преобладают астенические и гиперстенические расстройства – раздражительность, беспокойство. Они могут препятствовать сложным формам интеллектуальной активности, нарушают качество выполняемой работы (MMSE: 15–20 баллов).

3. Тяжелая степень. Отмечаются нарушения памяти и интеллекта в сочетании с профессиональной, социальной или бытовой дезадаптацией, присоединяются характерные изменения личности и поведения. Это приводит к утрате независимости и самостоятельности пациента. Развивается психоорганический синдром, проявляющийся нарушением памяти, снижением интеллекта и расстройством аффективной сферы (MMSE: 6–14 баллов).

Пациенты исследуемой группы имели степень тяжести когнитивных нарушений: легкую ( $n=40$ ), умеренную ( $n=53$ ), тяжелую ( $n=27$ ), пациенты контрольной группы также имели степень тяжести когнитивных нарушений: легкую ( $n=43$ ), умеренную ( $n=64$ ), тяжелую ( $n=28$ ).

К особенностям когнитивных нарушений на фоне цереброваскулярных заболеваний относят их сочетание с неврологическими нарушениями (двигательными, речевыми, координаторными).

Дизайн нашего исследования предполагал изучение действия препарата не только на когнитивные функции, но и на неврологический дефицит, эмоциональную сферу, а также на интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного – оценку качества жизни.

Данные исследования фиксировались исходно при первичном обращении, через 1 мес. и через 3 мес. после начала лечения. Сравнивались данные исследуемой и контрольной групп, а также данные в подгруппах с различной степенью нарушения когнитивных функций.

Для подтверждения диагноза сосудистого заболевания все пациенты до лечения проходили стандартный неврологический осмотр. В неврологическом статусе выявлялась негрубая симптоматика: легкие псевдобульбарные симптомы (Маринеску – Радовича, Россолимо, хоботковый), шаткость при ходьбе и неустойчивость в позе Ромберга, асимметрия глубоких рефлексов, легкая замедленность движений, различной степени двигательные и чувствительные нарушения. Осмотр нейроофтальмолога выявлял сосудистые изменения в виде атеросклеротической или гипертензивной ангиопатии. Магнитно-резонансная или компьютерная томография головного мозга показывала наличие мелких лакунарных инфарктов в белом веществе, сочетающихся с явлениями лейкоареоза, расширением желудочковой системы и умеренным расширением субарахноидальных пространств. У всех пациентов в ходе исследования поддерживался целевой уровень артериального давления, глюкозы и гормонов щитовидной железы.

Для оценки когнитивных нарушений использовались:

- краткая шкала оценки когнитивных функций (MMSE);
- батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB);

- тест рисования часов;
- запоминание и воспроизведение 10 слов по методике А. Лурии;
- выполнение серийного счета «100–7»;
- динамика суммарного балла когнитивных шкал.

Уровень депрессии оценивали при помощи опросника Бека, тревоги – при помощи шкалы Гамильтона, астении – MFI-20. Качество жизни оценивали по Европейскому опроснику качества жизни (European Quality of Life Questionnaire – EQ-5D). Опросник включает 5 вопросов, с 3-балльной шкалой оценки для характеристики подвижности – А, самообслуживания – Б, активности в повседневной жизни – В, дискомфорта – Г, беспокойства и депрессии – Д. Критериями эффективности проводимой терапии служили:

- динамика основных неврологических синдромов;
- динамика жалоб;
- динамика нейропсихологических показателей;
- динамика эмоционально-аффективных расстройств;
- оценка качества жизни.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS t-test и Excel.

### Результаты и обсуждение

В начале лечения при исследовании когнитивных функций по шкалам MMSE и FAB наиболее часто были снижены: ориентация в пространстве и времени, запоминание, концентрация внимания, способность к литеральным и вербальным ассоциациям, копированию рисунка. Но уже через месяц после начала лечения отмечалась положительная тенденция к уменьшению числа допускаемых ошибок и улучшению показателей оперативной памяти (воспроизведение числовых рядов в обратном порядке), что косвенно указывало на улучшение процессов внимания. Уменьшались трудности серийного счета, время выполнения задач. Улучшение нейродинамических характеристик когнитивных функций с достоверным улучшением общего балла по шкалам MMSE и FAB наблюдалось у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями. По шкале MMSE при легкой степени когнитивных нарушений прирост составил  $16,8 \pm 6,4\%$ , при умеренной –  $27 \pm 7,3\%$ , при тяжелой –  $4 \pm 5,6\%$ . Относительно меньший прирост балла в подгруппе с легкими когнитивными нарушениями по сравнению с подгруппой умеренных нарушений, вероятно, связан с тем, что в подгруппе с легкой степенью нарушений изначально уже был близкий к норме балл. У пациентов с умеренными нарушениями определялось улучшение при исследовании литеральных, вербальных ассоциаций, счета, нейродинамических функций и речевой продукции, что подтверждалось достоверным улучшением показателей теста категориальных ассоциаций. У пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями отмечено небольшое улучшение динамической апраксии, теста рисования часов и ориентировки во времени (рис. 1 и 2). Обращает на себя внимание то, что в подгруппах с легкими и умеренными расстройствами положительная динамика отмечена на протяжении всего курса лечения, в то время как при тяжелых расстройствах положительная динамика была зафиксирована лишь в первый месяц. У больных с тяжелой степенью когнитивных нарушений показатели стабилизировались на достигнутом в первый месяц уровня и в течение последую-

шего времени не менялись, т. е. возврата к начальному уровню не произошло (рис. 1–4).

Исследование когнитивных функций выявило у больных, получавших лечение Милдронатом®, статистически значимое укорочение времени запоминания 10 слов (см. рис. 3). При выполнении теста рисования часов у 32 больных (см. рис. 4) удалось добиться возвращения показателей к возрастной норме.

Пациенты с легкими когнитивными нарушениями в большинстве случаев справились с тестом без затруднений. При первичном осмотре допустили ошибки в рисовании часов 20 пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений, к концу исследования их число сократилось в 2 раза.

Вышеизложенное подтверждает, что профилактика нарастания когнитивных расстройств особенно важна на начальном этапе (связанные со старением когнитивные нарушения – aging-associated cognitive decline и умеренные когнитивные нарушения – mild cognitive impairment), когда эффективные профилактические мероприятия могут предотвратить или отсрочить развитие деменции. Согласно современным представлениям для профилактики нарастания когнитивных расстройств необходимо уменьшить риск возникновения ишемии головного мозга. Когнитивные нарушения являются облигатными клиническими проявлениями всех вариантов острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся ишемией. Это отражает общую тенденцию в современной нейрогеронтологии к максимальной оптимизации ранней диагностики и адекватной терапии когнитивных нарушений с целью предупредить развитие деменции. Милдронат® – препарат, наиболее адекватно корригирующий энергообмен в условиях ишемии. К примеру, попытки в условиях ишемии использовать для энергосинтеза свободные жир-

ные кислоты путем применения стимуляторов β-окисления (L-карнитин) могут способствовать значительному усугублению кислородного голодания тканей [30].

Обобщая динамику когнитивных нарушений у больных с разной степенью нарушения когнитивной функции, надо отметить, что наибольший прирост суммарного балла по исследуемым шкалам наблюдался в подгруппах легких (20,75%) и умеренных (31,25%) нарушений. При этом прирост в указанных подгруппах нарастал в течение всего исследуемого периода. В подгруппе тяжелых нарушений небольшой прирост отмечен только в течение первого месяца (рис. 5).

Согласно полученным за последние годы данным, при эмоциональных нарушениях выявляются структурно-функциональные изменения в гиппокампе, миндалевидном теле (амигдале), передней части поясной извилины, префронтальной коре – областях, ответственных в т. ч. за когнитивные функции. Проблема взаимосвязи артериальной гипертензии, стресса, эмоциональных и когнитивных нарушений становится все более актуальной. Имеет место синергизм патологических процессов, существенно повышающий риск развития когнитивных нарушений [5, 10,

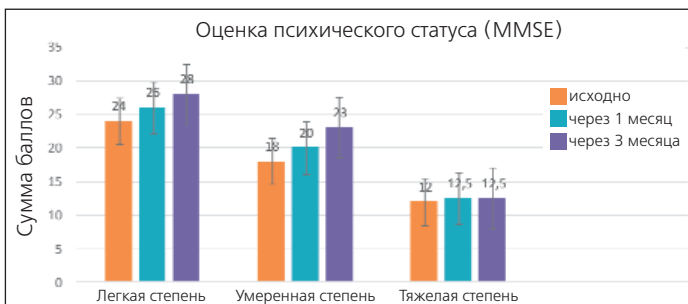


Рис. 1. Динамика показателей шкалы MMSE при различной степени нарушения когнитивных функций (исследуемая группа)

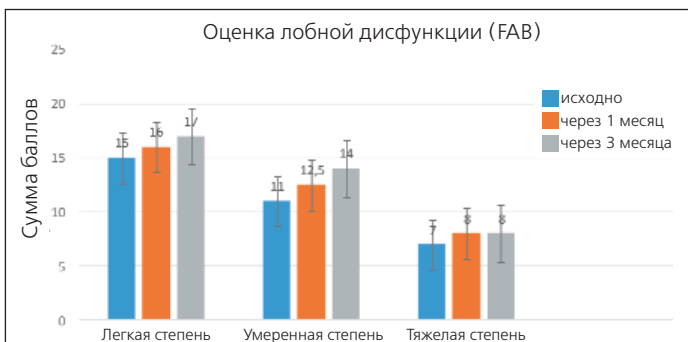


Рис. 2. Динамика показателей батареи тестов лобной дисфункции при различной степени нарушения когнитивных функций (исследуемая группа)

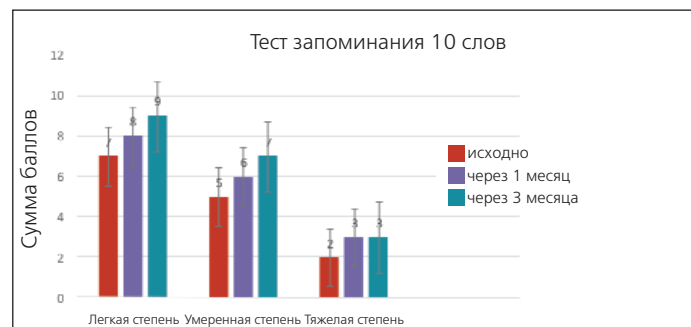


Рис. 3. Динамика показателей теста запоминания 10 слов (исследуемая группа)

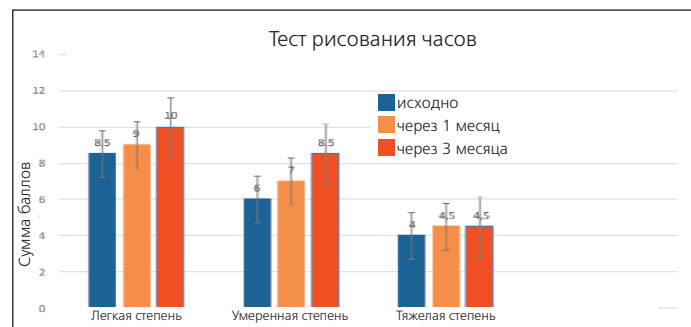


Рис. 4. Динамика показателей теста рисования часов (исследуемая группа)



Рис. 5. Динамика суммарного балла оценки когнитивных функций и его прирост в подгруппах (исследуемая группа)

# МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Европейское качество и успешный опыт,  
которому доверяют<sup>1-6</sup>:

- произведен ведущей фармацевтической компанией Балтии<sup>5</sup>
- более 25 лет успешной клинической практики в России<sup>1-6</sup>
- включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения<sup>6</sup>

Для сердца, мозга и сосудов!



#### Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Милдронат®. **Регистрационное удостоверение:** ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014. **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® МНН: мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабульбарного введения, 100 мг/мл; **Фармакотерапевтическая группа:** метаболическое средство. **Фармакодинамика:** мельдоний – синтетический аналог гамма-бутиробеталина. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между процессами доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата (АТФ); одновременно с этим активизирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробеталин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае васкулярной и дистрофической патологии сосудов глазного дна. **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисгормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью. **С осторожностью:** при заболеваниях печени и/или почек. **Полностью способ применения и дозы представлены в полной инструкции по применению препарата Милдронат®.** **Побочное действие:** редко – аллергические реакции (покраснение и зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек), а также – диспептические явления, тахикардия, снижение или повышение артериального давления, повышенная возбудимость. Очень редко – эозинофилия, общая слабость. **Передозировка:** симптомы: снижение артериального давления, сопровождающееся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью. Лечение: симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных средств, сердечных гликозидов. Можно сочетать с пролонгированными формами нитратов, другими антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками. Ввиду возможного развития тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином (для подъязычного применения) и гипотензивными средствами (особенно альфа-адреноблокаторами и короткодействующими формами нифедипина). **Особые указания:** пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата. Нет достаточных данных о применении препарата МИЛДРОНАТ® у детей до 18 лет. **Беременность и период лактации:** безопасность применения препарата во время беременности не установлена. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности применение препарата МИЛДРОНАТ® не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли мельдоний в грудное молоко. Если лечение препаратом МИЛДРОНАТ® для матери необходимо, то кормление ребенка грудью прекращают. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Для получения дополнительной информации, пожалуйста обращайтесь в ООО «Гриндекс Рус»: 117556, Москва, Варшавское шоссе, д.74, к.3, 5 эт. Тел: +7 (495) 7716505. **Литература:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Милдронат® (капс., раств.), рег. уд.: ЛС-001115 от 12.05.2011/ П N016028/02 от 23.10.2014. 2. «Милдронат® в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г. 3. «Милдронат® в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012г. 4. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости -2008.- №1.-С.26-30. 5. Grindex Internal Data. 6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.



Добро  
пожаловать на  
[mildronat.ru](http://mildronat.ru)

Реклама

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

21–24, 30, 32]. Нарушение этих связей в результате феномена разобщения является предпосылкой возникновения астенического синдрома, депрессии и ухудшения качества жизни [5, 32]. При анализе среднего балла по основным шкалам опросника астении MFI-20 и шкале Гамильтона было установлено, что в исследуемой выборке происходит значимое уменьшение астенических и тревожных расстройств. На фоне проводимой терапии отмечалось также улучшение качества сна. Комплексная терапия с Милдронатом® оказывала положительное воздействие и на такой интегральный параметр, как качество жизни пациента. Продолжительность жизни и ее качество напрямую зависят от сохранности когнитивных функций. Данные опросника качества жизни EuroQol-5D показали наличие проблем в категориях: подвижность, активность в повседневной жизни, беспокойство и депрессия. После лечения Милдронатом® отмечено достоверное снижение показателей на 11–15%, что соответствует улучшению качества жизни. В исследуемой выборке проанализированы частота и доля больных, у которых показатель качества жизни вырос на 25% (легкие и умеренные нарушения). Выявлена положительная динамика в сферах мобильности, самообслуживания, обычной деятельности.

Сопоставляя результаты лечения в исследуемой и контрольной группах, мы видим, что в группе, получавшей Милдронат®, результаты лечения были лучше. В течение 3-х месяцев терапии из 120 пациентов исследуемой группы 32 отметили полное восстановление функции при выполнении теста рисования часов, 36 – отметили значительное улучшение памяти, быстроты реакции, самочувствия и качества жизни, 37 пациентов продемонстрировали улучшение счета, беглости речи, быстроты реакции, ориентировки во времени, снижение симптомов физической и психической астении, 29 пациентов отметили лишь незначитель-

ное улучшение и 18 – не отметили улучшения (табл. 1).

В исследуемой группе по сравнению с контрольной достоверно больше была доля больных с улучшением, а с отсутствием эффекта почти в 2 раза меньше. У пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, получавших в дополнение к стандартной терапии Милдронат®, отмечена гораздо более выраженная редукция когнитивного дефицита (рис. 6), астенических и тревожных расстройств. В контрольной группе не было отмечено регресса астенических и тревожных расстройств и достоверного улучшения показателей качества жизни.

При сравнении результатов лечения в исследуемой и контрольной группах замечено, что комплаентность пациентов была выше в группе Милдроната®. В контрольной группе переносимость ингибиторов холинэстеразы значительно хуже, в связи с чем 47 больных отказались от продолжения лечения.

Переносимость Милдроната® была хорошей как при парентеральном, так и при пероральном применении. Наиболее часто пациенты жаловались на колебания артериального давления, тахикардию, незначительные по выраженности болевые ощущения в животе, тошноту. Отметим, что указанные симптомы были неинтенсивными, кратковременными, не требовали отмены препарата и проходили самостоятельно. Ни один больной не выбыл из исследования.

Положительные результаты лечения когнитивных нарушений реализуются за счет уникального сочетанного энергетокорректирующего и ноотропного механизма действия препарата Милдронат®, стимулирующего энергообмен как в клетках головного мозга, так и в клетках других органов и систем.

Понимание механизма развития когнитивной дисфункции приводит к пониманию целесообразности использования Милдроната® для ее коррекции, поскольку препарат способствует:

- активации митохондриального аэробного окисления глюкозы и предотвращению накопления недоокисленных жирных кислот;
- накоплению  $\gamma$ -бутиробетаина, способного стимулировать рецепторы к ацетилхолину, хорошо проникая через гематоэнцефалический барьер;
- синтезу NO, что обеспечивает вазопротекторный и антиоксидантный эффект;
- торможению глутаматного каскада и предотвращению развития апоптоза;
- оптимизации работы сердца;
- участию в синтезе серотонина, благотворно влияющего на эмоциональную сферу.

### Заключение

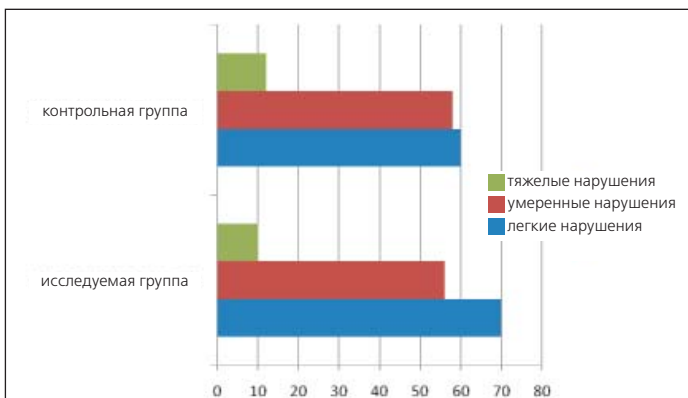
Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения препарата Милдронат® в терапевтический комплекс для коррекции когнитивных нарушений при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Применение Милдроната® позволяет не только оказывать непосредственное воздействие на когнитивную дисфункцию, но и гармонично воздействовать на двигательную и эмоциональную сферу, заметно улучшить качество жизни пациентов и уменьшить проявления коморбидной патологии.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

**Таблица 1. Сопоставление результатов лечения в исследуемой и контрольной группах**

| Группа      | Число больных | Степень выраженности клинического эффекта (P±m%) |                             |                       |
|-------------|---------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
|             |               | Улучшение, %                                     | Незначительное улучшение, % | Отсутствие эффекта, % |
| Исследуемая | 120           | 60,8±6,4*                                        | 24±7,1                      | 15,2±2,3*             |
| Контрольная | 135           | 36,5±5,4                                         | 34±6,7                      | 29,7±4,9              |

\*  $p < 0,05$



**Рис. 6. Соотношение конечных результатов лечения (через 3 мес.) в исследуемой и контрольной группах с учетом степени тяжести когнитивных нарушений**