

ВОЗМОЖНОСТИ МИЛДРОНАТА В КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Стаценко М.Е.¹, Недогода С.В.^{2*}, Туркина С.В.¹, Тыщенко И.А.¹, Полетаева Л.В.¹, Чумачок Е.В.², Ледяева А.А.², Цома В.В.²

Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов¹; кафедра терапии и эндокринологии ФУВ², Волгоград.

Резюме

Исследование предпринято с целью оценки влияния непрерывной и курсовой терапии милдронатом в суточной дозе 500 мг в сутки на показатели когнитивной функции у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и когнитивным дефицитом.

В открытое рандомизированное, контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах (непрерывный прием на протяжении 52 недель, курсовая терапия — два трехмесячных курса в течение года против традиционной терапии на протяжении 52 недель) было включено 180 пожилых больных с артериальной гипертензией и когнитивным дефицитом. Для нейropsychологического тестирования использовались следующие тесты: тест MMSE, тест Рейтана, тест Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба, шкала MFI-20 (для оценки выраженности астении). Для оценки тяжести депрессии использовалась шкала депрессии Бека, а тревоги — Тейлора.

Непрерывная терапия милдронатом оказалась единственным режимом терапии, который достоверно улучшил все показатели когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем и с группой контроля. В то же время, хотя в группе курсовой терапии милдронатом по некоторым показателям не было достоверного улучшения по сравнению с их исходным уровнем, все же отсутствовали достоверные различия конечных значений по сравнению с группой на непрерывной терапии милдронатом. При этом по шкалам астении и тревоги курсовая терапия милдронатом оказалась достоверно лучше, чем терапия в контрольной группе

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивная функция, милдронат.

Проблема взаимосвязи артериальной гипертензии и когнитивных нарушений становится все более актуальной по следующим причинам:

— с возрастом в популяции увеличивается количество пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) и перенесших инсульт, а также наблюдается возрастное снижение когнитивных функций. Следовательно, имеет место “синергизм” патологических процессов, существенно повышающий риск развития деменции;

— отличительной особенностью патогенеза является раннее и выраженное снижение эластичности артерий, что, естественно, вкупе с повышением уровня систолического АД (САД) создает “благоприятный” фон для развития нарушений сосудистого генеза;

— в условиях реальной клинической практики сочетание ИСАГ и когнитивных нарушений будет встречаться все чаще (частота деменции 1:1.000 в возрасте 40–65 лет, 1:20 в 70–80 лет и 1:5 — старше 80 лет), поскольку в популяции возрастает доля лиц пожилого и очень пожилого возраста и это становится уже важной социально-экономической проблемой, поскольку ведение таких пациентов требует больших сил и средств.

Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза многими авторами считаются прогностически неблагоприятными, поскольку смертность среди этой группы пациентов в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы в популяции. Интересны данные Frisoni G. et al.[1], что за период наблюдения 32 ± 8 месяцев летальный исход вследствие различных причин наступил у 30 % больных с легкими когнитивными нарушениями сосудистого генеза и сосудистой деменцией, в то время как за этот период времени не умер ни один больной среди пациентов с легкими когнитивными нарушениями первично-дегенеративного генеза. Еще более впечатляющие данные были получены при наблюдении продолжительностью 40 месяцев, когда за этот период времени умерли 50 % больных с сосудистыми легкими когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией.

Из всего вышеизложенного можно сделать вывод о том, что проблема когнитивных нарушений при артериальной гипертензии является междисциплинарной и в ее решении участвуют и невропатологи, и кардиологи, и терапевты. Поэтому важно, чтобы последние не только достаточно четко представляли себе суть проблемы и алгоритм ее решения, но и имели бы в своем арсенале препарат, который,



Рис.1. Схема исследования

с одной стороны, был им “привычен” и “знаком” (опыт использования при терапевтической патологии), а с другой — положительно влиял на когнитивные функции. Именно таким препаратом является милдронат.

Поэтому представляется целесообразным и важным для реальной клинической практики оценить эффективность и разработать оптимальную схему применения милдроната у пациентов с когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии в пожилом возрасте.

В этой связи было проведено исследование, в котором оценивалось влияние “курсовой” и постоянной терапии милдронатом (“Фармстандарт”, Россия) пациентов с когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии в пожилом возрасте.

Материал и методы

В слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах (рис.1) было включено 180 больных пожилого возраста с когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии, которые были разделены на 3 группы в соотношении 1:1:1 (милдронат “постоянный”: милдронат “курсовой”: контроль (плацебо)). Исследование проводилось в двух независимых центрах г. Волгограда (областной клинической больнице №3 и городской клинической больнице №3). Средний возраст пациентов в группе непрерывной терапии милдронатом составил $73,3 \pm 2,2$ года (20 мужчин и 20 женщин), в группе курсовой терапии милдронатом — $69,1 \pm 1,1$ года (28 мужчин и 32 женщины), в группе контроля — $67,75 \pm 2,05$ года (16 мужчин и 44 женщины).

Критериями включения в исследование были:

1. Возраст > 65 лет и повышенное АД: $> 140/90$ мм рт. ст. на фоне постоянной антигипертензивной терапии.

2. Показатель Mini Mental State Examination (MMSE) $> 24 < 28$.

3. Наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования были:

1. Прием нейротропных средств и церебропротекторов в течение 6 месяцев до начала исследования;

2. Заболевания печени в активной стадии или повышение активности АЛТ в 2 раза выше верхних границ нормы;

3. Почечная недостаточность (уровень креатинина > 300 мкмоль/л);

4. Злоупотребление алкоголем;

5. Онкологические заболевания;

6. Неспособность понять суть программы исследования.

Во время исследования допускалась любая сопутствующая терапия, кроме нейротропных и цереброактивных средств.

Для оценки когнитивных нарушений в процессе медикаментозного лечения все больные проходили нейропсихологическое тестирование, позволявшее выявить и оценить когнитивные расстройства, а именно: нарушение памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции. Для этого использовались следующие тесты: тест MMSE, тест Рейтана, тест Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба, шкала MFI-20 (для оценки выраженности астении). Для оценки тяжести депрессии использовалась шкала депрессии Бека, а тревоги — Тейлора. Указанные тесты выполнялись сертифицированными специалистами (психотерапевт и психолог) кабинета психотерапии.

Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, использовался критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney).

Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест хи-квадрат, в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности.

Результаты

В табл.1 представлены результаты терапии милдронатом в течение 52 недель и двух трехмесячных курсов терапии милдронатом, а также лечения контрольной группы. Как видно из представленных данных, по исходным показателям когнитивных функций пациенты трех групп достоверно не различались между собой.

Таблица 1

Динамика показателей нейропсихологических тестов у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями на различных режимах терапии

Показатель	Непрерывная терапия МИЛДРОНАТОМ Исходно/52 недели	Прерывистая терапия МИЛДРОНАТОМ Исходно/последний курс	Контроль Исходно/52 недели
MMSE сумма (баллы)	26,6±2,4/28,6±2,1*	27,8±2,5/27,7±2,2	26,1±2,4/25,5±2,3**
Тест Рейтена (с)	101,1±22,3/84,3±19,1*	102,3±23,1/90,8±21,9	112,3±22,3/106,1±21,8**
Тест Векслера (с)	28,7±3,2/33,9±2,1*	29,1±3,3/31,3±3,4	27,7±3,1/26,6±2,9**
MFI-20 (баллы)	12,4±2,9/11,1±2,2*	13,1±3,1/11,7±2,9*	13,4±3,1/13,1±3,2**/**
Шкала депрессии Бека (баллы)	42,2±4,1/35,6±3,8*	41,7±4,1/37,6±3,9	39,6±3,9/39,1±3,9**
Шкала тревоги Тейлора (баллы)	27,1±3,9/23,8±2,7*	26,1±3,7/24,6±3,1	31,1±3,9/31,2±3,9**/**

Примечание: * — $p < 0.05$ в сравнении с исходным; ** — $p < 0.05$ в сравнении с группой непрерывного лечения милдронатом; *** — $p < 0.05$ в сравнении с группой курсового лечения милдронатом.

Достоверное улучшение показателя MMSE на 9.2% имело место только в группе непрерывной терапии милдронатом (против 0.4% курсовой терапии милдронатом и 2.3% в контрольной группе). Улучшение показателей тестов Рейтана и Векслера в группах непрерывной терапии и курсовой терапии милдронатом составило соответственно 16.6%, 11.2% и 18.1%, 7.5% против 5.5%, 3.9% в контрольной группе. Непрерывная и курсовая терапия милдронатом практически одинаково уменьшала тяжесть астении (соответственно на 10.5% и 10.6% против 2.2% в контрольной группе). Улучшение показателей по шкале депрессии и шкале тревоги в группах непрерывной терапии и курсовой терапии милдронатом составило соответственно 15.6%, 9.8% и 12.2%, 5.7% против 1.3%, 0.3% в контрольной группе.

Таким образом, непрерывная терапия милдронатом оказалась единственным режимом терапии, который достоверно улучшил все показатели когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем и с группой контроля. В то же время, хотя в группе курсовой терапии милдронатом по некоторым показателям не было достоверного улучшения по сравнению с их исходным уровнем, все же отсутствовали достоверные различия конечных значений по сравнению с группой на непрерывной терапии милдронатом. При этом по шкалам астении и тревоги курсовая терапия милдронатом оказалась достоверно лучше, чем терапия в контрольной группе.

Обсуждение

Прежде всего, необходимо обратить внимание на то, что у большинства пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями имеет место сочетание сосудистого и нейродегенеративного процессов.

С целью улучшения когнитивных функций используются различные группы лекарственных средств:

- ноотропные препараты (пирацетам, фенибут, энцефабол)
- модуляторы NMDA-рецепторов (акатинола мемантин, наменда)
- ацетилхолинергические препараты (галантамин — реминил, донепезил, ривастигмин)
- дофаминергические препараты (пирибедил)
- препараты Гинкго билоба (танакан)
- нейротрофические средства (церебролизин)

Несмотря на широкий спектр различных ноотропных препаратов не существует четких рекомендаций по их применению. В России традиционно для лечения легких когнитивных нарушений используются такие препараты как пирацетам, ноотропил, церебролизин, несмотря на то, что работы по результатам их применения единичны и доказательная база минимальна. Эти препараты действуют на память опосредованно через динамическую составляющую мнестической деятельности, что предопределяет “узкий” спектр их эффективности (расстройства памяти “подкоркового” характера). Кроме того, данные о влиянии на другие показатели когнитивной функции единичны и не носят позитивного характера.

Какой же представляется наиболее оптимальная фармакотерапевтическая тактика ведения пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями? На наш взгляд, для ответа на этот вопрос необходимо четко сформулировать требования, предъявляемые к препаратам для лечения когнитивных нарушений у этой категории пациентов. Итак, они должны:

- иметь некую доказательную базу применения в этой клинической ситуации;
- оказывать нейропротективный эффект;
- не создавать дополнительных проблем для врача и пациента при их использовании (взаимодействие с антигипертензивными средствами, высочайшая безопасность применения на протяжении длительного времени);

Автор	Пациенты	N	Продолжительность	Доза (мг)	Результаты
Ветра А, 2001	ОИ, ЧМТ	60	4 недели	300, 500, 1000	Улучшение самообслуживания и когнитивных функций
Суслина З., 2002	ОИ	45	3 недели	500	↓ степени гемипареза ↓ неврологического дефицита ↑ кратковременной и оперативной памяти ↑ Тест Рейтана Векслера и КЖ
Дамулин И., 2006	После ОИ, ДЭ	60	6 недель	500, 1000	↑ MMSE, шкала Тинетти, проба Шульте
Суслина З., 2007	ДЭ	67	3 недели	500	↑ кратковременной и оперативной памяти ↑ Тест Рейтана Векслера и КЖ ↓ клин. симптоматики
Суслина З., 2007	Диабет энце-	50	3 недели	500	↑ Тест Рейтана Векслера и КЖ ↓ клин. симптоматики

Рис. 2. Основные исследования по влиянию Милдроната на когнитивную функцию.

— одновременное наличие сосудистого и метаболического компонентов в реализации основных фармакодинамических эффектов;

— решение других клинических проблем, типичных для пациентов пожилой возрастной группы — сопутствующий сахарный диабет, нейропатии, снижение слуха и зрения, головокружения и т. д..

Но принципиально важной представляется возможность использования этих препаратов на этапе “brain-at-risk”, то есть еще до развития выраженного когнитивного дефицита и деменции.

До недавнего времени в этом направлении активно использовались актовегин и танакан [6,7]. Наши собственные данные [8] по Актовегину и по Танакану позволяют сделать важный принципиальный вывод о том, что даже при доказанном положительном эффекте многолетней антигипертензивной терапии на когнитивные функции при артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста назначение препаратов с нейропротективными свойствами способно еще в большей степени обеспечить ее сохранность.

Сегодня к указанным препаратам можно добавить милдронат, что подтверждается результатами проведенного исследования. Прежде всего, необходимо отметить, что уже имеется достаточно большой отечественный опыт применения препарата при различных патологических состояниях с оценкой его влияния на когнитивные функции (рис. 2).

Идентифицированы основные механизмы, через которые реализуется положительное влияние милдроната на когнитивные функции:

- активация ЦНС

- стимуляция физической работоспособности
- регресс симптоматики неврологического дефицита
- тенденция к нормализации мозгового кровообращения
- перераспределение кровотока в пользу олигемической зоны
- увеличение локального кровотока
- нормализация биоэлектрической активности мозга
- выраженное антиоксидантное действие.

Сегодня доказана тесная связь между степенью повышения АД в среднем возрасте и тяжестью когнитивных нарушений в пожилом возрасте, и поэтому современная эффективная антигипертензивная терапия в сочетании с ранним назначением нейропротекторов может стать основой для концепции медикаментозного предотвращения беспомощной старости.

Выводы

1. Непрерывная терапия милдронатом в дозе 500 мг в сутки на протяжении 52 недель достоверно улучшает показатели когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями.
2. Курсовая терапия милдронатом оказывается менее эффективной, чем его непрерывный прием, у пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями.
3. Непрерывная и курсовая терапия милдронатом оказывают выраженное антиастеническое и антидепрессивное действие у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями.

Литература

1. Frisoni G.B., Galluzzi S., Bresciani L. et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome // J. Neurol 2002; Vol. 249: P. 1423–1432
2. Lehl S., Grssel E., Eicke C. Effectiveness of felodipine in hypertensive patients with mild cerebral cognition disorders in a randomized double-blind study// Deutsche medizinische Wochenschrift 2000; Vol. 125: P. 1350–5
3. Meyer J.S., Xu G., Thornby J. et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? // Stroke 2002; Vol. 33: P. 1981–85.
4. Murray M.D., Lane K.A., Gao S. et al. Preservation of cognitive function with antihypertensive medication: a longitudinal analysis of community-based sample of African Americans. Arch Intern Med 2002; 162: 2090–6.
5. Skoog I. A Longitudinal Population Study of the Mini-Mental State Examination in the Very Old: Relation to Dementia and Education // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2000; Vol. 11: P431–37
6. Янсен В., Брукнер Г. Лечение хронической церебральной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) // Русский медицинский журнал 2002; том 10: С 543–546
7. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. и др. Применение Танакана при начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности: результаты открытого мультицентрового исследования// Неврол.журнал 1998; Т.3: С.18–22.
8. Недогода С.В., Цома В.В., Ледеяева А.А. и др. Актовегин в коррекции когнитивных нарушений у лиц старческого возраста с артериальной гипертензией // Атмосфера. Нервные болезни. 2009; 1: с.20–24.

Abstract

The study aimed to assess the effects of long-term and course mildronate therapy (500 mg/d) on cognitive function in elderly patients with arterial hypertension (AH) and cognitive dysfunction.

This open, randomised, controlled comparative study in parallel groups (long-term therapy for 52 weeks, or two three-month courses over a year vs. standard therapy for 52 weeks) included 180 elderly patients with AH and cognitive dysfunction. Neuro-psychological examination included MMSE test, Reitan test, Wechsler test, test for speech activity, memory (10 words), and serial count, kinetic test, and MFI-20 test for asthenia assessment. Depression and anxiety symptoms were assessed with Beck and Tailor scales, respectively.

Long-term mildronate therapy was the only treatment regimen improving all cognitive function parameters, compared to baseline and the control group. In the course mildronate therapy group, some cognitive function parameters did not change significantly, compared to baseline; however, the final values were not significantly different from those in the long-term mildronate therapy group. Course therapy was more effective than standard treatment in terms of improving the asthenia and anxiety scale parameters.

Key words: Arterial hypertension, cognitive function, mildronate.

Поступила — 15/08-2011

© Коллектив авторов, 2011
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

[Стаценко М. Е. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой, Недогода С. В. (*контактное лицо) — д. м. н., профессор, зав. кафедрой, Туркина С. В. — к. м. н., доцент кафедры, Тыщенко И. А. — к. м. н., ассистент кафедры, Полетаева Л. В. — к. м. н., ассистент кафедры, Чумачок Е. В. — аспирант кафедры, Ледеяева А. А. — аспирант кафедры, Цома В. В. — ассистент кафедры].