

DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12225

# Оценка влияния ступенчатой и пероральной терапии препаратом Милдронат на неврологический статус, когнитивные функции и астенический синдром у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью

*А.И. Федин, Э.Ю. Соловьева, О.А. Баранова*

Разработка и оптимизация патогенетического лечения хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний сердца и головного мозга – одно из актуальных направлений современной медицины. Особую медико-социальную значимость имеет проблема когнитивных расстройств на фоне хронической цереброваскулярной болезни при кардиоваскулярных заболеваниях. Учитывая высокий риск полипрагмазии в подобных случаях коморбидности, предпочтительным является комбинированное применение лекарственных препаратов, для которых имеются множественные показания к их назначению. В статье приведен пример подобных препаратов, относящихся к классу парциальных ингибиторов окисления жирных кислот. Подробно разобран терапевтический механизм действия мельдония, относящегося к данной фармакологической группе, с акцентом на эффект и результаты лечения мельдонием ишемических поражений мозга. Освещены дизайн и результаты наблюдательного неинтервенционного многоцентрового исследования STEM, проведенного коллективом авторов с целью оценки влияния ступенчатой и пероральной терапии препаратом мельдоний (Милдронат) на неврологический статус, когнитивные функции и астенический синдром у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения и сопутствующей ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях. В рамках данного исследования выявлено, что добавление препарата Милдронат в общую схему терапии вызывает достоверное снижение интенсивности головной боли, головокружений, астении и эмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, отмечается достоверное улучшение статистики и нивелирование координаторных расстройств, при этом ступенчатая схема терапии Милдронатом чаще, чем пероральная схема, способствует полному регрессу симптомов. Накопленные клинические данные подтверждают целесообразность применения этого препарата в комплексной терапии пациентов с сосудистой коморбидностью.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, хроническая цереброваскулярная болезнь, коморбидность, астенические расстройства, клинические исследования, мельдоний.

В общей структуре смертности населения Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют 56%, среди них примерно 85% связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями. В последние десятилетия смертность от ССЗ в Российской Федерации снизилась на 23%, а ожидаемая средняя продолжительность жизни увеличилась, составляя у мужчин 64 года, у женщин 75,6 года. Это приводит к старению населения и, естественно, к увеличению частоты

встречаемости нескольких заболеваний у одного человека [1]. Улучшение эффективности лечения острых сосудистых ситуаций сопровождается в реальной медицинской практике увеличением числа хронических больных, страдающих сочетанием двух и более заболеваний и состояний, т.е. сердечно-сосудистой коморбидностью [1], поэтому разработка и оптимизация патогенетического лечения хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний сердца и головного мозга по-прежнему остаются одним из актуальнейших направлений современной медицины.

В последние годы отмечается значительный рост числа пациентов с хроническими формами ишемии сердца и мозга [2]. Существенный вклад в формирование и прогрессирование хронической цереброваскулярной болезни (ЦВБ) вносят такие факторы, как нарушения сердечного ритма и болезни сердца с признаками хронической недостаточности кровообращения. Следствием функционирования головного мозга в условиях хронической гипоксии является постепенное развитие комплекса неврологических и нейропсихо-

Кафедра неврологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва.

**Анатолий Иванович Федин** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой.

**Элла Юрьевна Соловьева** – докт. мед. наук, профессор.

**Ольга Александровна Баранова** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр.

Контактная информация: Федин Анатолий Иванович, fedin.anatoly@gmail.com

логических симптомов, формирующих клиническую картину [3]. Кроме того, известно, что цереброваскулярные заболевания и ССЗ имеют общие факторы риска. В настоящее время предполагается, что ССЗ выступают в качестве фактора риска хронической ЦВБ, которая, в свою очередь, приводит к диффузному поражению нейронов коры головного мозга с развитием астенических и когнитивных расстройств. Очевидно, что проблема когнитивных расстройств при сердечно-сосудистых заболеваниях имеет высокую медико-социальную значимость. Это связано с тем, что данная патология ассоциирована как с неблагоприятным отдаленным прогнозом (деменция, смерть), так и с ухудшением качества жизни самих пациентов и членов их семей [4]. Вместе с тем существует и обратная связь: качество и прогноз продолжительности жизни среди пациентов с ИБС существенно выше у лиц с высокой приверженностью к постоянной терапии, что, в свою очередь, зависит от социальной адаптации, которая обеспечивается сохранностью когнитивных функций [5]. Ранее было отмечено, что пациенты с ИБС имеют сниженные показатели как скрининговых нейропсихологических шкал, так и специфических когнитивных тестов. Также было продемонстрировано отрицательное влияние сердечной недостаточности и тяжелой аритмии на развитие когнитивных расстройств у пациентов с ИБС [6].

Астенические состояния при патологии сердца и мозга также являются предметом междисциплинарных исследований, поскольку относятся к наиболее частым нарушениям в клинике нервных и внутренних болезней.

Можно выделить основные общие признаки астенических расстройств. Одним из ведущих симптомов астении является снижение физической активности (замечная и необычная утомляемость в течение дня с утратой способности к целенаправленному напряжению, повышенная потребность в отдыхе, отсутствие чувства полного восстановления после отдыха). Вторая составляющая – снижение умственной активности (снижение концентрации внимания, ухудшение исполнительских функций – рассеянность, трудности длительного сосредоточения, уменьшение объема и эффективности деятельности). Третий компонент астении – эмоциональные симптомы (изменение толерантности к эмоциональным нагрузкам, эмоциональная лабильность, реакции обиды, вспышки раздражительности и недовольства, бурное раскаяние после эмоциональных вспышек и чувство вины). Собственно, из-за этих проявлений появилось выражение “раздражительная слабость” как проявление повышенной возбудимости и сменяющей ее истощаемости [7].

Выраженные проявления астении наблюдаются как при органическом поражении головного мозга, так и на начальных этапах сосудистых процессов, после нарушений мозгового кровообращения [2]. В клинических проявлениях астении наряду с эмоциональным компонентом обнаруживаются выраженные соматовегетативные нарушения, аффективные и когнитивные расстройства. Согласно

полученным за последние годы данным, при ишемических нарушениях выявляются структурно-функциональные изменения в гиппокампе, миндалевидном теле, передней части поясной извилины, префронтальной коре – областях головного мозга, ответственных в том числе за высшие мозговые функции. Имеет место синергизм патологических процессов, существенно повышающий риск развития когнитивных нарушений. Нарушение этих связей в результате феномена разобщения является также предпосылкой возникновения астенического синдрома и депрессии, существенно ухудшающих качество жизни [8].

Проблема лечения ишемии головного мозга стоит весьма остро, если учитывать прогрессирующий характер поражения, приводящий к нарастанию расстройств церебральных функций [2]. Лечение ишемии тканей в целом включает коррекцию модифицированных факторов риска (этиотропная/базисная терапия), поддержание оптимального уровня мозгового кровотока и метаболизма головного мозга (патогенетическая терапия) и коррекцию отдельных симптомов и синдромов (симптоматическая терапия).

Исходя из того, что коморбидный пациент подвержен высокому риску полипрагмазии со стороны лечащего врача, а также что основная нагрузка на ведение больных с хронической сосудистой патологией ложится на амбулаторное звено здравоохранения, необходима выработка оптимальных терапевтических стратегий для лечения данной категории больных.

При множественности показаний к медикаментозному лечению ССЗ и их осложнений важно выделять обязательные показания (на основании доказанного благоприятного действия на прогноз заболевания лекарственного препарата конкретной группы без возможности адекватной замены на лекарственный препарат другой группы) и показания к возможному применению (доказанное благоприятное действие на прогноз, клиническое течение болезни, качество жизни пациента, наличие возможности адекватной замены на лекарственный препарат другой группы). Возможное показание может быть предпочтительным в случае, если препарат данной группы одновременно показан и для лечения другой сердечно-сосудистой патологии у конкретного пациента. Таким образом, в дополнение к обязательным назначениям при коморбидности предпочтительным является комбинированное применение лекарственных препаратов, для которых имеются множественные (два и более) показания к возможному их назначению.

На практике такой подход к патогенетическому лечению ишемии подразумевает применение вазоактивных и нейрометаболических препаратов [3]. Известно, что в основе патогенеза наиболее распространенных форм нарушения мозгового кровотока лежит несоответствие между потребностями тканей в кислороде и фактическим его поступлением, нарушение энергетического внутриклеточного обмена вследствие выраженной тканевой ише-

мии. Поражение головного мозга при ишемии зачастую 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. Понятие “метаболическая терапия” объединяет препараты с различным механизмом действия, применение которых обеспечивает энергетический метаболизм клетки путем фармакологического управления в ней процессами образования аденозинтрифосфата. Учитывая высокую опасность накопления недоокисленных жирных кислот (ЖК) в условиях клеточной гипоксии, при лечении ишемии широко используются препараты, способные в условиях недостаточного кровоснабжения переключить производство энергии с  $\beta$ -окисления жиров на гликолиз, при котором значительно уменьшается потребление кислорода. В результате поиска таких препаратов был создан класс лекарственных средств – парциальные ингибиторы окисления ЖК. По данным Управления по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США, это единственный новый класс антиангинальных лекарственных средств, созданных за последние 30 лет, его наиболее известные представители – ранолазин, триметазидин, мельдоний [9]. Эти препараты, формально относясь к одному классу, имеют различия в механизме действия. Так, главным механизмом терапевтического действия ранолазина считается ингибирование позднего тока ионов натрия. Триметазидин, избирательно ингибируя последний фермент, участвующий непосредственно в реакции  $\beta$ -окисления, тормозит скорость окисления ЖК, уже попавших в митохондрии, не препятствуя их избыточному поступлению и накоплению их активированных форм в клетке. Тогда как мельдоний (торговое наименование Милдронат), уменьшая содержание свободного карнитина (ингибирование  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы приводит к снижению синтеза эндогенного карнитина из  $\gamma$ -бутиробетаина, а влияние на специфический белок-транспортёр OСТN2 снижает абсорбцию карнитина из пищевых продуктов в тонкой кишке) и ингибируя специфические ферменты митохондриального карнитинового шунта, обеспечивает снижение карнитинзависимого  $\beta$ -окисления ЖК. Таким образом, под действием мельдония происходит уменьшение транспорта активных форм ЖК через мембраны митохондрий и их накопления там на фоне снижения интенсивности их  $\beta$ -окисления. Совокупность этих механизмов обеспечивает улучшение эффективности использования кислорода за счет переключения процессов метаболизма на более экономные пути, а также защищает ткани от последствий оксидативного стресса [10–12]. Кроме того, повышение концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина в плазме крови на фоне применения мельдония влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов, что также способствует стимуляции синтеза оксида азота (NO)

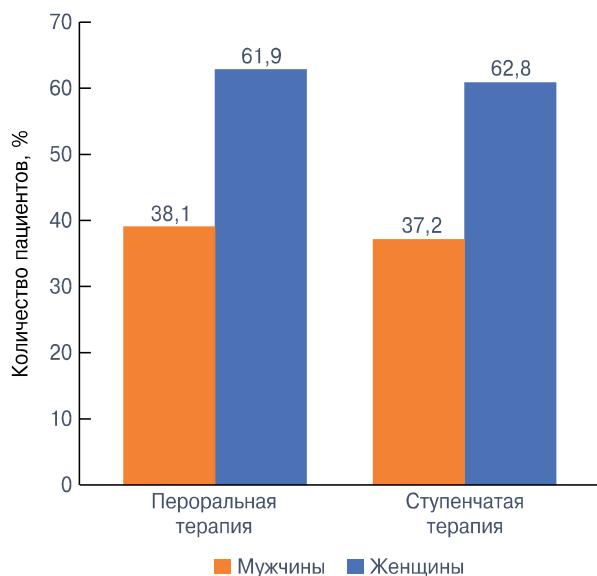
сосудистой стенкой, уменьшая тем самым проявления эндотелиальной дисфункции. Это сопровождается снижением общего периферического сосудистого сопротивления, вызванного адреналином спазма сосудов, торможением агрегации тромбоцитов и увеличением эластичности мембран эритроцитов [13].

По мнению ряда исследователей, именно NO-механизмом в первую очередь обусловлено благоприятное влияние мельдония на центральную нервную систему. В то же время клиническая эффективность Милдроната также сопряжена с уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов, увеличением активности эндогенных антиоксидантов и стимулированием выработки нейротрофических факторов, таких как цилиарный фактор [14, 15].

Важным является тот факт, что мельдония дигидрат оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону тканей сердца и мозга, практически не влияя на незатронутые ишемией участки, что дает возможность избегать эффекта обкрадывания [13]. Существуют также данные обзорах цитопротекторных эффектов Милдроната при различных коморбидных патологических состояниях – при остеоартрозе в комбинации с гипертонической болезнью, при ИБС, острых и хронических ишемиях мозга, в том числе отягощенных сахарным диабетом, при черепно-мозговых травмах, при рассеянном склерозе и т.д. [16]. Наибольшее количество исследований и публикаций посвящено воздействию Милдроната на ишемические поражения мозга и результатам лечения, связанным с комплексным действием Милдроната на ряд патогенетических факторов, определяющих гибель клеток мозга при ишемии. Выделяют два основных пути влияния Милдроната на нервную систему, которые реализуются несколькими параллельными механизмами: 1) улучшение мозгового кровообращения и устранение влияния факторов риска; 2) защита нейронов и стимуляция нейромодулирования [17].

В связи с изложенным выше применение в комплексной терапии пациентов с ЦВБ и ИБС препарата Милдронат с целью влияния на неврологический статус, когнитивные функции и выраженность астенических проявлений является патогенетически оправданным.

Для оценки влияния ступенчатой и пероральной терапии препаратом Милдронат на неврологический статус, когнитивные функции и астенический синдром у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения и ИБС в амбулаторных условиях нами проведено наблюдательное неинтервенционное многоцентровое исследование с рабочим названием СТЕМ, в которое были включены коморбидные пациенты с верифицированными диагнозами: “Хроническая ишемия мозга” (I67.8 Другие уточненные поражения сосудов мозга – ишемия мозга (хроническая) и I67.9 Цереброваскулярная болезнь неуточненная), а также “Ишемическая болезнь сердца” (I20 Стенокардия [грудная жаба]; I25 Хроническая ишемическая болезнь сердца).



**Рис. 1.** Основные схемы назначения Милдроната в зависимости от гендерной принадлежности.

Средний возраст больных  $59,54 \pm 9,65$  года. Из них 62,67% женщин, 37,33% мужчин.

Всего в наблюдательное исследование СТЕМ было включено 4952 амбулаторных пациента, наблюдающихся с диагнозом хронической ишемии мозга и ИБС, которым до включения в исследование была назначена одна из двух схем терапии препаратом Милдронат: ступенчатая (1000 мг/сут (инъекции, 10 мл) в течение 10 дней, далее 30 дней капсулы 500 мг (суточная доза 1000 мг, 2 капсулы в день, в первой половине дня)) либо пероральная (суточная доза 1000 мг, 2 капсулы по 500 мг в день, в первой половине дня) в течение 40 дней. Состоявшееся назначение препарата до включения в исследование указывало на независимость назначения терапии от участия пациента и неинтервенционный характер программы. Распределение пациентов по группам для статистического анализа проводилось на основании данных медицинской карты с учетом назначенной врачом схемы терапии. По данным медицинских карт, ступенчатая схема терапии назначалась врачами в 9,69 раза чаще, чем пероральный курс приема препарата.

Все пациенты с учетом клинического диагноза получали базовую терапию, включавшую гипотензивные, антиагрегантные, гиполипидемические, антиаритмические средства.

Критериями исключения были возраст менее 18 лет и более 70 лет, беременность, лактация, повышение внутричерепного давления, отсутствие подписанной формы информированного согласия на участие в наблюдательном исследовании, прием других препаратов из группы цитопротекторов и корректоров метаболизма.

Количество врачей-участников составило 538 человек из 48 городов России. В программе/протоколе исследова-

ния не содержалось никаких указаний врачу-наблюдателю по ведению пациента. Врачи действовали в условиях рутинной практики.

Оценка влияния различных режимов терапии препаратом Милдронат у пациентов с хронической ишемией мозга и ИБС проводилась по результатам визитов с помощью анализа изменяющихся в динамике данных заполненных пациентами и врачами шкал и опросников в анкете пациента. Использовались результаты оценки неврологического статуса, субъективной шкалы астении (многомерная шкала для оценки утомляемости – Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica, версия 6.0 (StatSoft, США). Исследуемые качественные показатели были представлены как в абсолютных (n), так и в относительных (%) величинах. Сравнения частот бинарного признака в связанных группах проводились с использованием критерия Мак-Немара  $\chi^2$ . Достоверными принимались значения при  $p < 0,05$ .

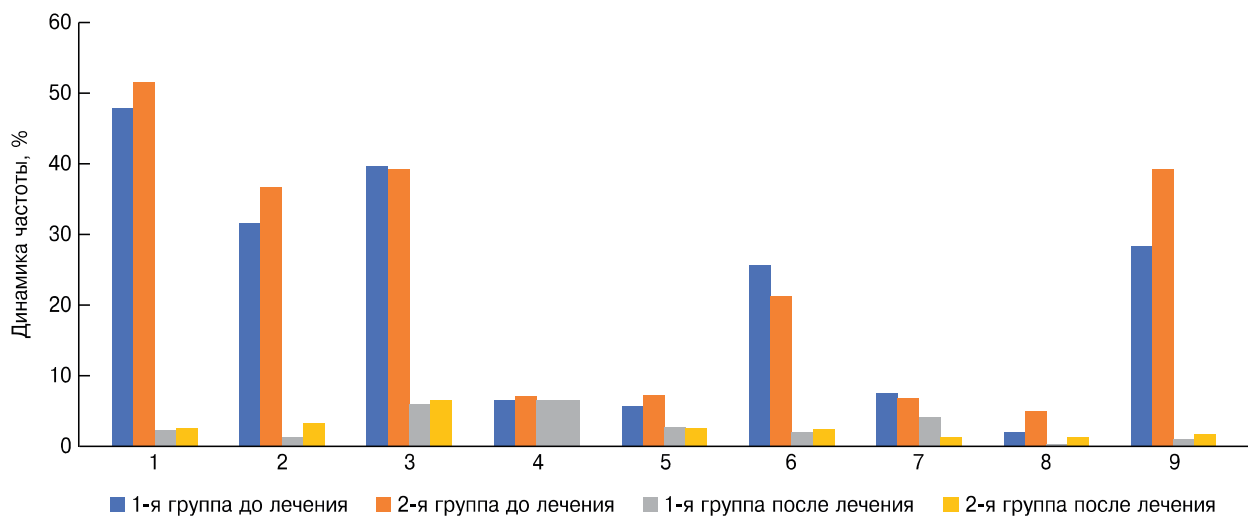
Конечными точками исследования были: 1) визит включения в исследование – оценка: MFI-20, неврологический осмотр (субъективный + объективный), результаты MoCA-теста; 2) завершающий визит (40-й день терапии) – оценка: MFI-20, неврологический осмотр (субъективный + объективный), результаты MoCA-теста.

Анализ анкетных данных показал, что ступенчатая терапия Милдронатом была назначена 4489 пациентам (1-я группа для статистической обработки результатов), пероральная терапия – 463 пациентам (2-я группа). Группы были сопоставимы по полу (рис. 1).

Анализ оценки неврологических функций у больных, получавших разные схемы лечения до назначения терапии, выявил, что в статусе пациентов 1-й и 2-й групп преобладали субъективные симптомы. Практически у половины больных регистрировалась редкая периодическая головная боль слабой степени выраженности – в 52,1% случаев в 1-й группе и в 48,4% случаев во 2-й группе. Другая часть больных обеих групп жаловалась на среднюю и периодически сильную по интенсивности головную боль, возникающую чаще 2 раз в месяц, связанную преимущественно с повышенной психоэмоциональной нагрузкой, – 47,9% в 1-й группе и 51,6% во 2-й группе.

Частота встречаемости жалоб на выраженное головокружение составила 31,5% в 1-й группе и 36,7% во 2-й группе. На выраженный шум в ушах предъявляли жалобы 39,7% пациентов в группе ступенчатой терапии и 39,3% пациентов, принимавших препарат перорально.

Симптомы выраженной эмоциональной лабильности, выявляемые врачом, а также жалобы пациентов на излишнюю раздражительность, плаксивость, необоснованные



**Рис. 2.** Динамика частоты умеренных и выраженных неврологических симптомов в 1-й и 2-й группах. 1 – головная боль, 2 – головокружение, 3 – шум в ушах, 4 – нистагм, 5 – двигательные нарушения, 6 – координаторные нарушения, 7 – чувствительные нарушения, 8 – нарушения речи, 9 – эмоциональные нарушения.  $p < 0,01$ .

вспышки гнева встречались в 28,7% случаев в 1-й группе и в 39,3% случаев во 2-й группе.

Среди объективных умеренных и выраженных неврологических симптомов преобладали нарушение статики и координаторные расстройства. Неустойчивость в позе Ромберга, частое пошатывание при ходьбе, атаксия, тремор при выполнении координаторных проб диагностированы у 25,5% пациентов 1-й группы и у 21,2% пациентов 2-й группы. Частота встречаемости умеренных и выраженных нарушений чувствительности, акинетико-ригидного синдрома, нарушений речи не превышала 8% случаев в обеих группах больных, получавших лечение Милдронатом.

При изучении частоты встречаемости оцениваемых неврологических симптомов в исследуемых группах до назначения лечения была продемонстрирована их сопоставимость.

Результаты оценки динамики частоты неврологических симптомов на фоне разных методов лечения представлены на рис. 2.

Частота встречаемости умеренных и выраженных неврологических симптомов в группе пациентов, получавших ступенчатую терапию Милдронатом (см. рис. 2), снизилась следующим образом: головная боль – на 45,6% ( $\chi^2 = 761,9$ ;  $p < 0,01$ ); головокружение – на 30,3% ( $\chi^2 = 2913,8$ ;  $p < 0,01$ ); шум в ушах – на 33,8% ( $\chi^2 = 2008,5$ ;  $p < 0,01$ ); эмоциональная лабильность – на 27,7% ( $\chi^2 = 3067,4$ ;  $p < 0,01$ ); нарушения статики и походки – на 23,5% ( $\chi^2 = 3089,5$ ;  $p < 0,01$ ); двигательные нарушения – на 3% ( $\chi^2 = 3876,8$ ;  $p < 0,01$ ); нарушения чувствительности – на 3,5% ( $\chi^2 = 4181,7$ ;  $p < 0,01$ ); нарушения речи – на 1,8% ( $\chi^2 = 4346,2$ ;  $p < 0,01$ ).

Частота встречаемости умеренных и выраженных неврологических симптомов в группе пациентов, получавших пероральную терапию Милдронатом, также снизилась: го-

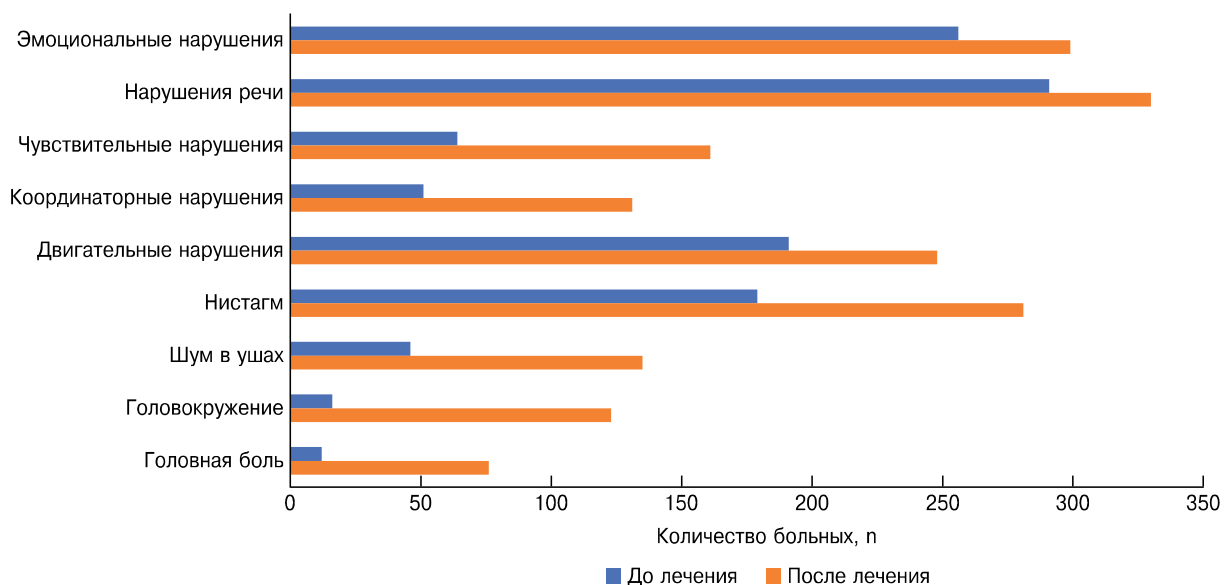
ловная боль – на 49% ( $\chi^2 = 188,7$ ;  $p < 0,01$ ); головокружение – на 33,4% ( $\chi^2 = 259,7$ ;  $p < 0,01$ ); шум в ушах – на 37,6% ( $\chi^2 = 256,0$ ;  $p < 0,01$ ); эмоциональная лабильность – на 37,6% ( $\chi^2 = 256,0$ ;  $p < 0,01$ ); нарушения статики и походки – на 18,8% ( $\chi^2 = 270,2$ ;  $p < 0,01$ ); двигательные нарушения – на 4,7% ( $\chi^2 = 392,4$ ;  $p < 0,01$ ); нарушения чувствительности – на 5,6% ( $\chi^2 = 411,4$ ;  $p < 0,01$ ); нарушения речи – на 3,7% ( $\chi^2 = 420,3$ ;  $p < 0,01$ ).

Из рис. 2 видно, что наибольшей положительной динамикой в обеих группах подверглись субъективные неврологические симптомы – головная боль, головокружение, шум в ушах, проявления эмоциональной лабильности, а также изменения в чувствительной и координаторной сферах. В группе пациентов пероральной схемы лечения динамика была несколько более выраженной.

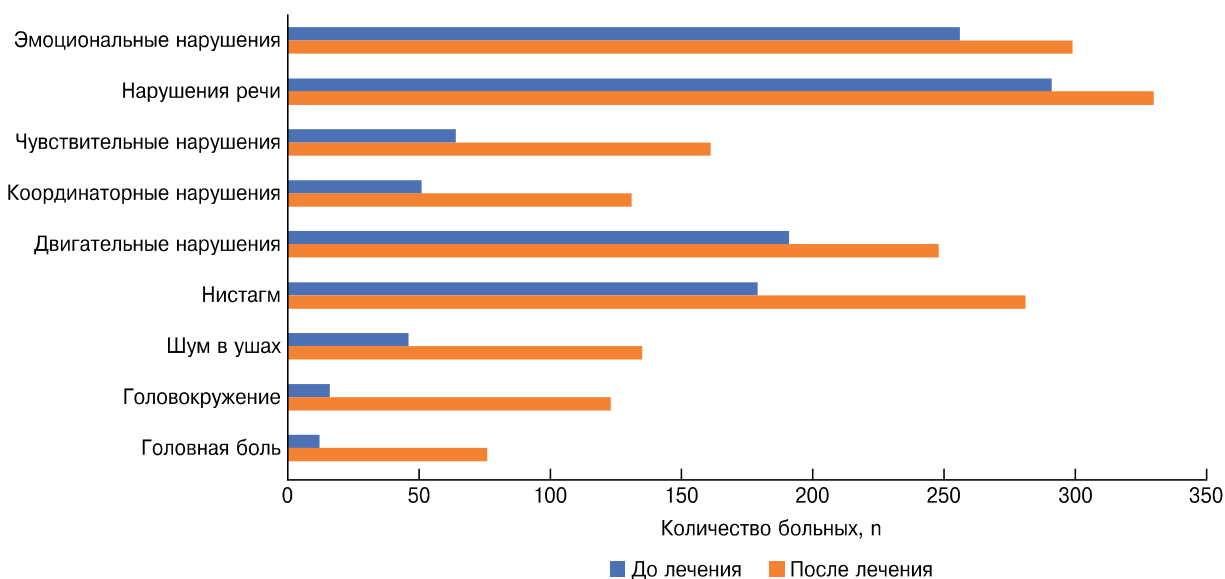
На фоне лечения увеличилось количество больных без симптомов головной боли (на 23,4% в 1-й группе, на 13,8% во 2-й группе), без головокружения (на 31% в 1-й группе и 23,1% во 2-й группе), без шума в ушах (на 25,9% в 1-й группе и 19,3% во 2-й группе), без нарушений статики и походки (на 22,3% в 1-й группе и 17,3% во 2-й группе), без двигательных нарушений (на 10,9% в 1-й группе и 12,3% во 2-й группе), без чувствительных нарушений (на 13,1% в 1-й группе и 10,2% во 2-й группе), без речевых нарушений (на 10,4% в 1-й группе и 12,9% во 2-й группе), без эмоциональных нарушений (на 19,4% в 1-й группе и 19,1% во 2-й группе) (рис. 3, 4).

При этом прирост частоты случаев полного регресса неврологических симптомов в группе больных, получавших ступенчатую терапию Милдронатом, оказался более высоким (рис. 5).

Для оценки общих признаков астении использовалась шкала MFI-20, позволяющая получить субъективную коли-



**Рис. 3.** Изменение частоты встречаемости (количество больных) неврологических симптомов с оценкой 0 баллов в 1-й группе до и после лечения.



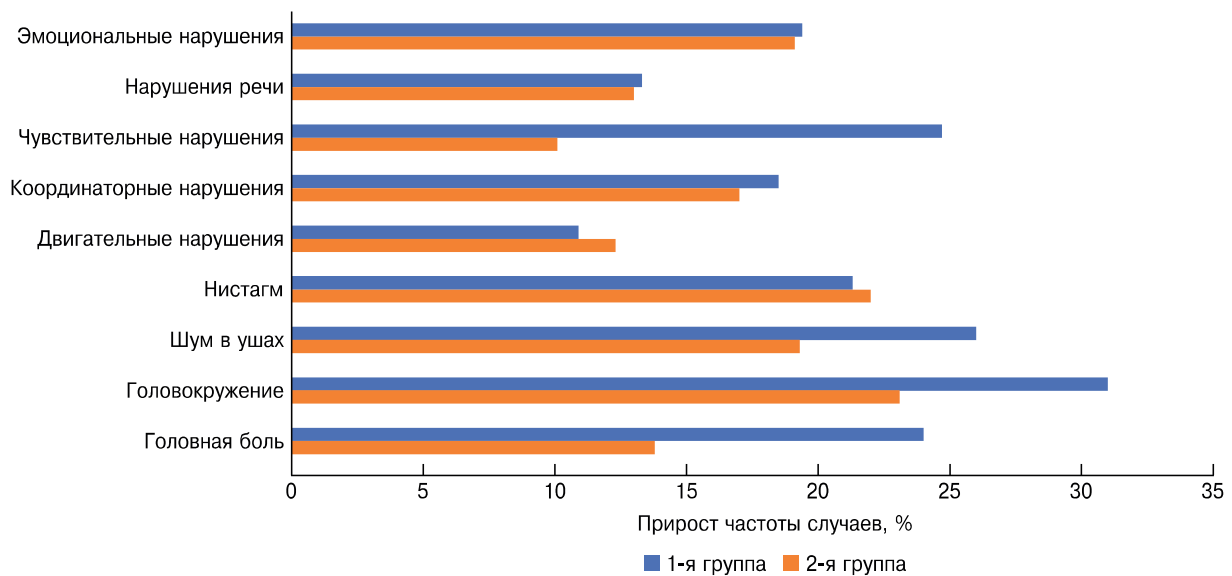
**Рис. 4.** Изменение частоты встречаемости (количество больных) неврологических симптомов с оценкой 0 баллов во 2-й группе до и после лечения.

чественную оценку общей тяжести астении и ее различных проявлений.

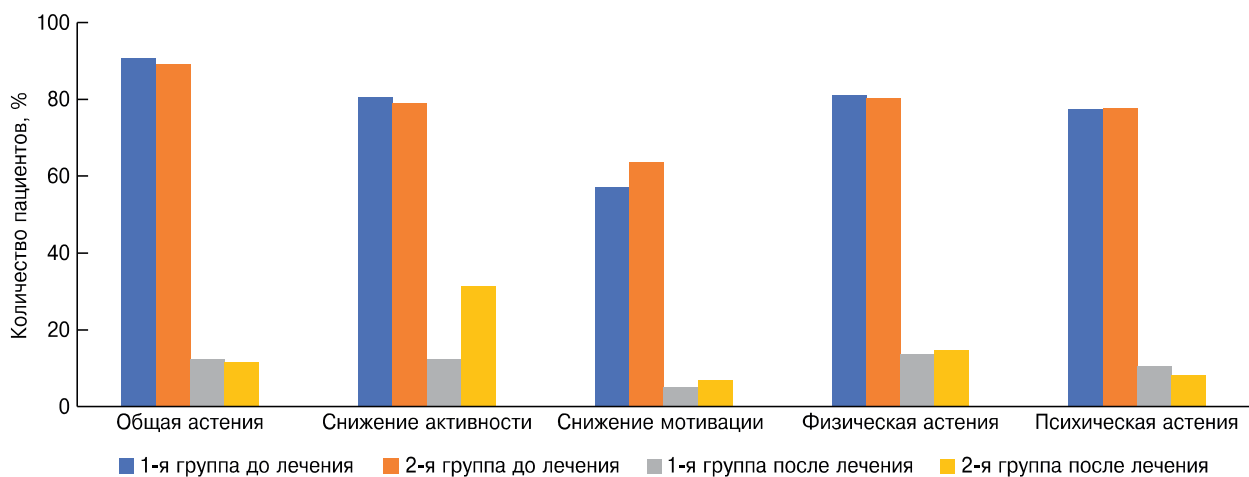
Шкала, разработанная группой нидерландских ученых (E. Smets, B. Garssen, B. Vonke, J. Haes), состоит из 20 утверждений, отражающих разные составляющие астении: общую астению, физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации и психическую астению. Максимально возможное количество баллов по шкале в целом – 100 (по каждой из пяти отдельных субшкал – 20). В норме (при отсутствии астении) общее количество баллов (по шкале в целом) не должно превышать 20–30. Если

суммарный балл по одной из субшкал выше 12, то это может быть предварительным основанием для постановки диагноза “астенический синдром”.

В представленной до лечения выборке анкет 1-й группы астенический синдром выявлен более чем в 90% случаев. В 90,6% случаев диагностировалась общая астения, в 80,6% – снижение активности, в 57,1% – снижение мотивации, в 81,1% – физическая астения, в 77,3% – психическая астения. Сопоставимые результаты получены во 2-й группе: в 89% случаев диагностировалась общая астения, в 79% – снижение активности, в 63,5% – снижение мотива-



**Рис. 5.** Прирост частоты случаев полного регресса неврологических симптомов в группах больных на фоне разных схем лечения Милдронатом.



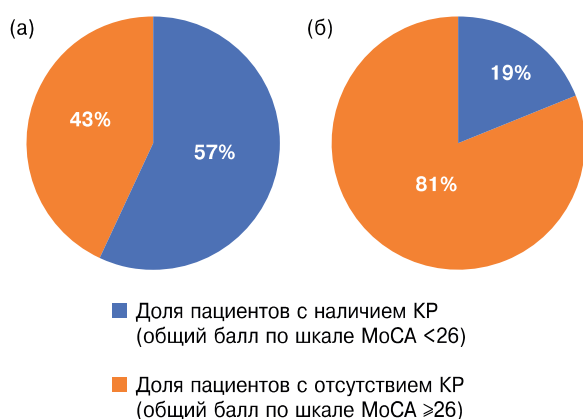
**Рис. 6.** Распределение пациентов с симптомами астении в 1-й и 2-й группах до и после лечения.  $p < 0,01$ .

ции, в 80,1% – физическая астения, в 77,5% – психическая астения.

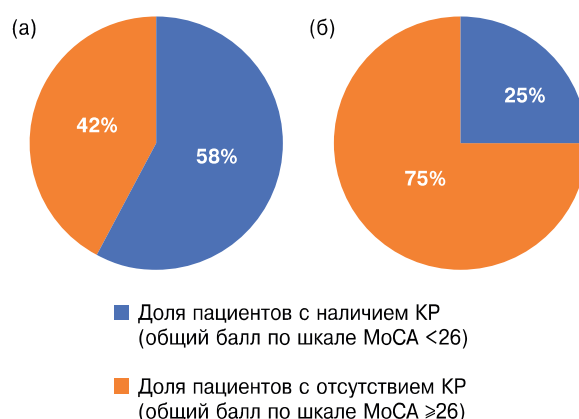
Анализ динамики результатов применения разных схем лечения представлен на рис. 6. Частота встречаемости проявлений общей астении в 1-й группе уменьшилась на 78,3% ( $\chi^2 = 16,5$ ;  $p < 0,01$ ), во 2-й группе – на 77,5% ( $\chi^2 = 70,3$ ;  $p < 0,01$ ); снижение активности в 1-й группе уменьшилось на 78,3% ( $\chi^2 = 70,8$ ;  $p < 0,01$ ), во 2-й группе – на 47,8% ( $\chi^2 = 8,8$ ;  $p < 0,01$ ); снижение мотивации в 1-й группе уменьшилось на 52,1% ( $\chi^2 = 1339,5$ ;  $p < 0,01$ ), во 2-й группе – на 56,6% ( $\chi^2 = 92,0$ ;  $p < 0,01$ ); физическая астения в 1-й группе снизилась на 67,4% ( $\chi^2 = 35,8$ ;  $p < 0,01$ ), во 2-й группе – на 65,6% ( $\chi^2 = 3,6$ ;  $p < 0,01$ ); психическая астения в 1-й группе снизилась на 66,9% ( $\chi^2 = 204,3$ ;  $p < 0,01$ ), во 2-й группе – на 69,3% ( $\chi^2 = 29,8$ ;  $p < 0,01$ ). При сопоставимости динамики проявлений общей, физической и психической астении на

фоне разных схем лечения Милдронатом влияние на восстановление сниженной активности и физическую астению было более выраженным в группе пациентов, получавших ступенчатую терапию.

Для быстрого скрининга когнитивных нарушений в исследовании использовалась МоСА, валидизированная по отношению к додементным когнитивным расстройствам. Шкала позволяет оценивать различные когнитивные функции – внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Чувствительность МоСА к додементным формам когнитивной дисфункции составляет 90%, специфичность метода – 87%. Помимо этого тест является очень удобным и понятным в применении для врачей любой специальности, а время, затрачиваемое на его проведение, составляет при-



**Рис. 7.** Доли пациентов с наличием (менее 26 баллов по МоСа) или отсутствием когнитивного расстройства (КР) в 1-й группе до (а) и после (б) лечения Милдронатом (ступенчатая терапия).  $p < 0,01$ .



**Рис. 8.** Доли пациентов с наличием (менее 26 баллов по МоСа) или отсутствием когнитивного расстройства (КР) в 2-й группе до (а) и после (б) лечения Милдронатом (пероральная терапия).  $p < 0,01$ .

мерно 10 мин. Максимальное количество баллов составляет 30. Порог отсечения, который обсуждается для шкалы МоСа, вариабелен, однако большинство авторов указывают на значение 26 баллов [18], полагая, что при этом нельзя исключить субъективный фактор и возможность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов при проведении нейропсихологических тестов.

Средний показатель по МоСа до начала терапии Милдронатом в 1-й группе составил  $23 \pm 3,72$  балла, во 2-й группе –  $22 \pm 3,9$  балла, т.е. был сравнительно низким у пациентов, отнесенных к возрастной норме и к имеющим умеренные когнитивные расстройства. Наиболее существенные отклонения касались внимания и скорости реакций. Пациентов с дементными нарушениями по данной когнитивной шкале не обнаружено. Всего до лечения умеренное когнитивное расстройство (общая оценка по шкале МоСа менее 26 баллов) выявлено у 57,2% пациентов в 1-й группе и у 58,4% во 2-й группе.

На фоне использования разных схем терапии Милдронатом зарегистрированы существенные положительные изменения результатов тестирования когнитивных функций – значимое повышение среднего балла по шкале МоСа: через 40 дней лечения он достиг в 1-й группе  $27,0 \pm 3,72$  балла (прирост 4 балла;  $p < 0,005$ ), во 2-й группе –  $27,0 \pm 4,02$  балла (прирост 5 баллов;  $p < 0,005$ ).

Также для более корректного анализа терапевтического эффекта в связанных группах статистическая обработка данных по динамике когнитивных функций проводилась с использованием критерия  $\chi^2$ , позволяющего сравнивать изменения качественного бинарного признака. Так, количество больных с оценкой по шкале МоСа более 26 баллов после лечения в 1-й группе (рис. 7) составило уже 81,4% ( $\chi^2 = 1037,4$ ;  $p < 0,01$ ), во 2-й группе (рис. 8) – 74,5% ( $\chi^2 = 1203,4$ ;  $p < 0,01$ ). При этом прирост числа пациентов без когнитивного расстройства в группе ступенчатой тера-

пии (38,6%) был выше, чем в группе пероральной терапии (32,9%).

Наибольший эффект препарат оказывал на скорость психических реакций и процессы внимания, при этом лучшая динамика по шкале МоСа наблюдалась у пациентов с более низким значением исходного балла.

Таким образом, в рамках данного исследования выявлено, что добавление препарата Милдронат в общую схему терапии вызывает достоверное снижение интенсивности головной боли, головокружения, эмоциональных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью. Вместе с динамикой субъективных проявлений ЦВБ отмечается достоверное снижение и объективных неврологических симптомов – нарушения статики и координаторных расстройств. При этом ступенчатая схема терапии Милдронатом более часто, чем пероральная схема, влияет на полный регресс данных симптомов.

Милдронат при любой схеме использования оказывает статистически достоверное положительное влияние на основные общие признаки астенических расстройств и когнитивные функции. При сопоставимости динамики проявлений общей, физической и психической астении на фоне разных схем лечения Милдронатом влияние на восстановление сниженной активности и физическую астению было более выраженным в группе пациентов, получавших ступенчатую терапию. В этой же группе отмечен больший прирост числа пациентов, у которых на фоне лечения улучшился результат тестирования по шкале МоСа.

По данным исследования, все пациенты отметили хорошую переносимость терапии Милдронатом; при парентеральном и пероральном введении препарата не было выявлено лекарственных взаимодействий, побочных эффектов и осложнений лечения.

Клиническая эффективность 40-дневного курса терапии Милдронатом в 29,2% случаев была оценена врачами как значительное улучшение, в 59,2% – как улучшение.



Таким образом, результаты влияния Милдроната на когнитивную функцию, астенические, общемозговые и очаговые неврологические симптомы у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью позволяют рекомендовать курсовое применение препарата для лечения данной группы больных. Основная цель 40-дневного курсового назначения Милдроната: уменьшение проявлений, обусловленных недостаточностью кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне (шаткость при ходьбе, головокружение, шум в ушах), снижение головной боли, в определенной степени обусловленной хронической гипоксией, нормализация эмоционального статуса (уменьшение раздражительности, улучшение настроения), восстановление психической деятельности (внимания, восприятия, скорости психических действий), повышение уровня социально-бытовой мотивации, усиление физической активности, в том числе для участия в программах реабилитации и лечебной физической культуры.

Отдельного обсуждения заслуживают данные о влиянии Милдроната на когнитивные функции. По результатам использования разных схем терапии Милдронатом в течение 40 дней у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью обнаружено существенное улучшение когнитивных функций. В дизайн и задачи данного исследования не входила оценка зависимости выраженности терапевтического эффекта от длительности курса лечения. Определяют ли сроки приема лекарства у коморбидных больных выраженность и сохранность терапевтического эффекта? Обратимся к данным других исследователей по применению препарата Милдронат.

В работе И.В. Дамулина и соавт. оценивали влияние Милдроната на когнитивные функции у пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, применяя батарею общепризнанных нейропсихологических тестов и электрофизиологические методы исследований (когнитивные вызванные потенциалы (КВП) P300). Схема лечения включала: 1-я группа – Милдронат по 500 мг/сут внутрь в течение 3 мес; 2-я группа – Милдронат по 500 мг/сут внутрь в течение 1,5 мес, далее 1,5 мес 1000 мг/сут внутрь. Важно отметить, что пациенты не получали другой метаболической, ноотропной и сосудистой терапии, кроме ранее подобранного лечения гипотензивными препаратами и антиагрегантами. В результате исследования было выявлено достоверное улучшение двигательных (устойчивости и ходьбы) и когнитивных (памяти и внимания) функций, а также параметров КВП P300 ( $p < 0,05$ ). Более значительный положительный эффект от увеличения дозы Милдроната до 1000 мг/сут был получен у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе [19].

В исследовании М.Е. Стаценко и соавт. эффективность препарата в отношении когнитивных функций и его безопасность при длительном применении были отмечены

на фоне непрерывной и курсовой терапии Милдронатом в суточной дозе 500 мг у 180 пожилых пациентов с артериальной гипертонией и когнитивным дефицитом [20]. Непрерывный прием препарата осуществлялся на протяжении 52 нед, курсовая терапия – в виде двух 3-месячных курсов в течение года. На фоне обеих схем лечения выявлено уменьшение астенических и тревожных расстройств. Непрерывная терапия Милдронатом оказалась режимом терапии, который достоверно улучшил все показатели когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем и группой контроля.

Таким образом, результаты вышеупомянутых исследований свидетельствуют о целесообразности еще более продолжительного использования препарата Милдронат с целью коррекции когнитивной дисфункции.

40-дневный курс терапии Милдронатом оказывает, видимо, в первую очередь положительное влияние на динамику неврологических и общих астенических проявлений за счет улучшения мозгового кровообращения и устранения воздействия факторов риска, положительно влияя на функциональную способность миокарда, стимулируя холиномиметические эффекты и системные сосудистые реакции путем образования эфиров  $\gamma$ -бутиробетаина и активации эндотелиальной синтазы оксида азота, участвуя в регуляции обмена глюкозы, липидном обмене и торможении процессов атеросклероза, воздействуя на агрегацию форменных элементов и реологические свойства крови [17]. Возможно, 30–40-дневный курс лечения достаточен для реализации цитопротективного и антигипоксантажного эффектов Милдроната, в то время как для более выраженного нейромодулирующего действия, способного оказывать продолжительное положительное влияние на когнитивную дисфункцию (вероятнее всего, через нейротрансмиссивный холинергический эффект с формированием эфиров  $\gamma$ -бутиробетаина, активирующих ацетилхолиновые рецепторы), требуется более длительный срок. Возможно, что улучшение когнитивных функций при использовании Милдроната носит вторичный характер – через нормализацию экспрессии белков, задействованных в процессах нейродегенерации, воспаления и апоптоза. В таком случае для стимуляции эффекта нейропластичности мозга требуются более длительные схемы лечения или неоднократные повторные курсы терапии.

В любом случае накопленные к сегодняшнему дню данные по препарату Милдронат представляют несомненный клинический интерес и подтверждают целесообразность его назначения в комплексной терапии пациентов с сосудистой коморбидностью.

### Список литературы

1. Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(1):4-7.

2. Шавловская О.А. Терапия астенических состояний у больных, страдающих хронической ишемией мозга. Лечащий врач 2014;5:10-3.
3. Антипенко Е.А., Беляков К.М., Густов А.В. Современные возможности улучшения функционирования головного мозга в условиях хронической ишемии. Русский медицинский журнал. Неврология 2016;24(7):445-7.
4. Тарасова И.В., Вольф Н.В., Сырова И.Д., Барабаш О.Л., Барабаш Л.С. Умеренные когнитивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинико-демографические и ЭЭГ-корреляты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(12):89-93.
5. Ose D, Rochon J, Campbell SM, Wensing M, van Lieshout J, Uhlmann L, Freund T, Szecsenyi J, Ludt S. Secondary prevention in patients with coronary heart diseases: what factors are associated with health status in usual primary care? PLoS One 2012;7(12):e51726.
6. Боголепова А.Н., Семушкина Е.Г. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений. Неврологический журнал 2011;16(4):27-31.
7. Гречко Т.Ю., Васильева Ю.Е. Значение выявления астении при оценке психического и соматического здоровья студентов, проблемы терапии. Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии 2014;38:10-7.
8. Гусев В.В., Львова О.А. Современные подходы к терапии астенического синдрома. Consilium Medicum 2013;15(2):60-4.
9. Conti CR. Partial fatty acid oxidation (pFOX) inhibition: a new therapy for chronic stable angina. Clinical Cardiology 2003 Apr;26(4):161-2.
10. Jaudzems K, Kuka J, Gutsaits A, Zinovjevs K, Kalvinsh I, Liepinsh E, Liepinsh E, Dambrova M. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry 2009 Dec;24(6):1269-75.
11. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопротекцию. Consilium Medicum 2016;18(12):73-9.
12. Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. Consilium Medicum 2020;22(5):57-61.
13. Гимоян Л.Г., Силванян Г.Г. Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции. Русский медицинский журнал 2017;25(21):1518-24.
14. Максимова М.Ю., Танашян М.М., Федорова Т.Н., Гурьянова О.Е. Опыт применения милдроната при ишемическом инсульте. Medica Mente. Лечим с умом 2019;1:22-7.
15. Shishkova V. An assessment of meldonium therapy effect on ciliary neurotrophic factor level in patients with post stroke aphasia and diabetes mellitus. European Stroke Journal 2001;2(1S):364-5.
16. Мурашко Н.К. Возможности милдроната в кардионеврологической практике. Международный неврологический журнал 2012;4(50):111-9.
17. Пизова Н.В. Опыт применения милдроната при цереброваскулярных заболеваниях. Медицинский совет 2015;5:14-8.
18. Davis DHJ, Creavin ST, Yip JLY, Noel-Storr AH, Brayne C, Cullum S. Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 Oct;(10):CD010775.
19. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико-электрофизиологическое исследование. Неврологический журнал 2006;11(1):45-50.
20. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Полетаева Л.В., Чумачок Е.В., Ледеява А.А., Цома В.В. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. Российский кардиологический журнал 2011;4:91-5.

## Evaluation of Effects of Stepwise and Oral Mildronate Therapy on Neurological Status, Cognitive Functions, and Asthenic Syndrome in Patients with Cardiovascular Comorbidities

*A.I. Fedin, E. Yu. Solovieva, and O.A. Baranova*

Developing and enhancing pathogenesis-based treatment of chronic progressive cardiovascular and cerebrovascular diseases present as one of the most relevant trends in the modern medicine. The issue of cognitive impairment occurring in chronic cerebrovascular disease in cardiovascular pathology is of particular medical and social significance. Given the high risk of possible polypharmacy in such clinical cases with comorbidities, it is preferable to use combinations of drugs, for which there are multiple indications. In this article, we provide examples of such drugs which are partial fatty acid oxidation inhibitors. We review in detail the therapeutic mechanism of action of meldonium, a drug which belongs to this pharmacological class, emphasizing its efficacy and treatment results in ischemic brain diseases. We cover the design and results of the observational non-interventional multicenter trial STEM, carried out by a group of authors in order to evaluate the effect of stepwise and oral therapy with meldonium (Mildronate) on neurological status, cognitive functions, and asthenic syndrome in patients with chronic cerebrovascular insufficiency and concomitant ischemic heart disease in outpatient settings. This study revealed that adding Mildronate to the treatment regimen led to a significant reduction of headache intensity, dizziness, asthenia and emotional disturbances in patients with cardiovascular comorbidities. Also, a significant improvement in static balance and coordination disorders was observed. Furthermore, stepwise therapy with Mildronate more often resulted in complete symptom elimination, than oral treatment regimen. The obtained clinical data confirm the utility of this drug agent in the complex treatment of patients with vascular comorbidities.

**Key words:** cardiovascular diseases, chronic cerebrovascular disease, comorbidity, asthenic disorders, clinical trials, meldonium.

# МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики<sup>1,2</sup>



Снижает частоту приступов стенокардии<sup>3</sup>



Повышает физическую и умственную работоспособность<sup>4</sup>



#### Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного 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 парабубльбарного введения, 100 мг/мл. **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.

**Литература:** 1. Логина И.П., Калвиныш И.Я. Милдронат® в неврологии. Рига, 2012. 56 с. 2. Дамулин И.В., Кононенко Е.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. Медицинские новости 2008; 1: 26–30. 3. Дзерве В.Я., Калвиныш И.Я. Милдронат® в кардиологии. Обзор исследований. Рига, 2013. 76 с. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®.

©Grindex, 2020



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

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.