

## ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ БОЛЬНЫХ С КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

В.В. Шпрах, С.Б. Саютина, Т.А. Ромазина, О.А. Мышенко, И.М. Михалевич

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; ЗАО «Клинический курорт "Ангара"», ген. директор – гл. врач, к.м.н. Н.А. Холмогоров, терапевтическое отделение, зав. – к.м.н. О.А. Мышенко)

**Резюме.** Целью работы явилось изучение влияния милдроната на когнитивные функции у больных с преддементными когнитивными расстройствами сосудистого генеза, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) или их сочетанием. Наличие ИБС является предиктором большей эффективности терапии милдронатом, что можно связать с позитивным влиянием препарата как на церебральные, так и на кардиальные функции.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, лечение, милдронат.

### INFLUENCE OF MILDRONAT ON COGNITIVE FUNCTIONS OF PATIENTS WITH CARDIOCEREBRAL PATHOLOGY

V.V. Shprah, S.B. Sajutina, T.A. Romazina, O.A. Myshenko, I.M. Mihalevich

(Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies, CJSC «Clinical resort "Angara"»)

**Summary.** The purpose of work is to study the influence of mildronat on cognitive functions of patients with pre-dement cognitive defects of vascular genesis affected by coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH) or their combination. The presence of CHD appears as a predictor of greater efficiency of mildronat therapy what can be correlated with positive influence of the preparation on cerebral as well as on cardiac functions.

**Key words:** coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH), cognitive defects, therapy (medical treatment), mildronat.

Одним из актуальных направлений современной ангионеврологии является изучение состояния когнитивных функций и возможностей коррекции их нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рост распространенности когнитивных нарушений, связанный с увеличением доли людей пожилого и старческого возраста в популяции, возрастание требований к когнитивной сфере человека по мере развития современного общества диктуют необходимость поиска новых методов терапии [2,13,17]. По прогнозам ООН, в 2025 году численность людей старше 60 лет превысит 600 миллионов, что составит более 15% всего населения планеты.

Эффективность лечения когнитивной дисфункции сосудистого генеза выше в преддементный период на стадии легких и умеренных когнитивных нарушений [3, 12-15]. Поэтому именно больные с додементными когнитивными нарушениями являются объектом перспективного терапевтического вмешательства.

В подавляющем большинстве случаев когнитивные расстройства сосудистого генеза развиваются на фоне артериальной гипертензии и системного атеросклероза с вовлечением как церебральных, так и коронарных, периферических сосудов [8]. В связи с этим большой интерес вызывает влияние препаратов, назначаемых с целью лечения кардиальной патологии, артериальной гипертензии, системного атеросклероза, на когнитивную сферу. При этом не всегда наблюдаются благоприятные терапевтические корреляции. Так, неадекватная антигипертензивная терапия нередко является причиной развития гипоперфузии головного мозга и способствует прогрессированию когнитивной дисфункции [9]. Постоянный прием нитратов, оказывающих позитивное действие на кровоснабжение миокарда, отрицательно влияет на церебральную гемодинамику, вызывая шунтирование крови из общей сонной артерии через систему артерио-венозных анастомозов и вен-эмиссарии в вены полости черепа, что негативно влияет на церебральную перфузию. Особенно выражены указанные нарушения у больных с нарушенной ауторегуляцией мозгового кровотока, стенозирующими атеросклеротическими поражениями экстра- и интракраниальных сосудов [10].

Перспективным направлением лечения больных с

сочетанной кардиоцеребральной патологией является использование препаратов, способных оказывать позитивное влияние на функционирование как миокарда, так и головного мозга.

Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина (предшественника карнитина). Механизм действия препарата связан со снижением уровня карнитина и замедлением транспорта длинноцепочечных жирных кислот через клеточные мембраны, что препятствует накоплению активированных форм неокисленных жирных кислот. Милдронат улучшает сократимость миокарда, переносимость физических нагрузок у больных ишемической болезнью сердца [1,5,6]. В связи с этим большой интерес представляет влияние милдроната на когнитивную сферу больных с кардиоцеребральной патологией, а также у больных, не имеющих заболеваний сердца.

Целью работы явилось изучение влияния милдроната на когнитивные функции у больных с преддементными когнитивными расстройствами сосудистого генеза, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) или их сочетанием.

#### Материалы и методы

Больные, включенные в исследование (120 человек), были подразделены на три группы. Первую группу составили больные, страдающие ИБС и АГ (n = 40), вторую – ИБС без АГ (n = 40), больные третьей группы не имели кардиальной патологии, но страдали АГ (n = 40). Половина больных каждой группы (n = 20) получали базисную терапию (антигипертензивные препараты, антиагреганты, нитраты) и милдронат в дозе 250 мг 3 раза в сутки в течение 4 недель, вторая половина группы была контрольной и получала только базисную терапию. В исследование включались мужчины и женщины с легкими и умеренными когнитивными нарушениями (оценка по минимальной шкале психического статуса не менее 24 баллов) в возрасте от 50 до 70 лет включительно. Больные основных и контрольных групп были сопоставимы по тяжести когнитивных расстройств. Критериями исключения из исследования были наличие острых нарушений мозгового кровообращения и тяжелой черепно-мозговой травмы в анамнезе, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, психических, онкологических заболеваний. Во время исследования больные не получали иной метаболической, ноотропной, сосудистой, антиоксидантной терапии.

У всех больных в динамике проводилось исследование неврологического статуса и когнитивной сферы. Оценку состояния когнитивных функций проводили с применением краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС, Mini - Mental State Examination, MMSE) [16], теста рисования часов (ТРЧ), батареи тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД) [18], пробы Шульте, вербальных ассоциаций (литеральных и категориальных), пробы на запоминание 12 слов с непосредственным воспроизведением [4], шкалы оценки депрессии Гамильтона, шкалы оценки тревоги Спилберга. Все больные были осмотрены кардиологом.

Оценка полученных результатов проводилась с помощью статистического пакета STATISTICA 6.0. Результаты представлены в виде средней и стандартного отклонения. Значимость различий оценивали с помощью дискриминантного анализа,  $D^2$  расстояний Mahalanobi [7,11]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез –  $p = 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ результатов нейропсихологического исследования до и после лечения у больных основных и контрольных групп.

На фоне терапии милдронатом наблюдалось значимое улучшение когнитивных функций по данным MMSE и БТЛД у больных, страдающих ИБС в сочетании с АГ (табл. 1). Отмечалось улучшение концентрации внимания и счета ( $4,7 \pm 0,47$  и  $4,95 \pm 0,22$  соответственно,  $p < 0,05$ ), памяти ( $1,75 \pm 0,71$  и  $2,5 \pm 0,51$  соответственно,  $p < 0,05$ ), речевых функций ( $8,6 \pm 0,75$  и  $9 \pm 0$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Уменьшалась выраженность лобной функции по данным БТЛД в пробах на концептуализацию ( $2,4 \pm 0,59$  и  $3,0 \pm 0$  соответственно,  $p < 0,05$ ), беглость речи ( $2,35 \pm 0,58$  и  $2,7 \pm 0,47$  соответственно,  $p < 0,05$ ), динамический праксис ( $2,5 \pm 0,6$  и  $2,85 \pm 0,36$  соответственно,  $p < 0,05$ ), простую и усложненную реакцию выбора ( $2,45 \pm 0,6$  и  $2,8 \pm 0,41$ ;  $1,8 \pm 0,61$  и  $2,35 \pm 0,48$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Увеличивался объем литературных и категориальных ассоциаций ( $9,1 \pm 2,73$  и  $10,75 \pm 2,4$ ;  $12,3 \pm 3,32$  и  $14,95 \pm 2,87$  соответственно,  $p < 0,05$ ), улучшалась память по данным пробы на запоминание 12 слов ( $7,45 \pm 2,06$  и  $9,85 \pm 1,38$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

ответственно,  $p < 0,01$ ), речевых функций ( $8,2 \pm 0,89$  и  $8,9 \pm 0,3$  соответственно,  $p < 0,01$ ) и ориентации во времени ( $4,45 \pm 0,68$  и  $4,85 \pm 0,36$  соответственно,  $p < 0,05$ ) по данным MMSE. Наблюдалось достоверное уменьшение выраженности лобного дефицита в пробах на концептуализацию ( $2,15 \pm 0,58$  и  $2,85 \pm 0,36$  соответственно,  $p < 0,01$ ), беглость речи ( $1,75 \pm 0,63$  и  $2,25 \pm 0,44$  соответственно,  $p < 0,01$ ), динамический праксис ( $2,3 \pm 0,47$  и  $2,85 \pm 0,36$  соответственно,  $p < 0,01$ ), простую ( $1,85 \pm 0,48$  и  $2,55 \pm 0,51$  соответственно,  $p < 0,01$ ) и усложненную реакцию выбора ( $1,35 \pm 0,48$  и  $1,9 \pm 0,3$  соответственно,  $p < 0,01$ ), категориальные ассоциации ( $11,5 \pm 2,89$  и  $14,25 \pm 3,22$  соответственно,  $p < 0,01$ ).

У больных контрольной группы, страдающих «изолированной» ИБС, отмечалось статистически значимое улучшение памяти в тесте на запоминание 12 слов ( $7,9 \pm 1,44$  и  $8,95 \pm 1,27$  соответственно,  $p < 0,05$ ), однако в других тестах нейропсихологического исследования достоверных изменений выявлено не было.

В группе больных, страдающих АГ и не имевших ИБС, лечение милдронатом приводило к уменьшению выраженности лобной дисфункции (табл. 1), уменьшению количества ошибок в пробах на динамический праксис ( $2,15 \pm 0,36$  и  $2,45 \pm 0,51$  соответственно), усложненную реакцию выбора ( $1,55 \pm 0,51$  и  $1,85 \pm 0,35$  соответственно). Улучшалась память ( $1,65 \pm 0,48$  и  $2 \pm 0,56$  соответственно) и концентрация внимания в пробе Шульте ( $59,75 \pm 8,37$  и  $52,45 \pm 11,56$  соответственно).

Состояние когнитивных функций больных контрольной группы, страдающих АГ, достоверно не изменилось (табл. 1).

Терапия милдронатом не оказывала значимого влияния на аффективную сферу больных всех групп.

Для оценки выраженности изменений когнитивных функций производился расчет  $D^2$  расстояний Mahalanobi [11]. Результаты исследования показали, что наибольшее улучшение на фоне терапии милдронатом наблюдалось в группе больных, страдающих «изолированной» ИБС ( $D^2$  расстояний Mahalanobi  $10,21$ ,  $p < 0,05$ ), наименьший эффект был отмечен у больных с «изолированной» АГ ( $D^2$  расстояний Mahalanobi  $3,10$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1

#### Состояние когнитивных функций у больных, страдающих ИБС и АГ, на фоне проводимой терапии

Группы	MMSE, (M ± σ)		БТЛД, (M ± σ)	
	до лечения	после	до лечения	после
ИБС + АГ основная гр.	27,95 ± 1,95	29,45 ± 0,6*	12,4 ± 2,41	14,6 ± 1,39*
ИБС + АГ контр. гр.	27,95 ± 1,76	28,5 ± 1,14	11,9 ± 2,46	12,3 ± 1,94
ИБС основная группа	26,6 ± 1,95	28,9 ± 0,78**	10,3 ± 1,75	13,3 ± 1,08**
ИБС контр. группа	27,55 ± 1,63	28,05 ± 1,23	10,8 ± 1,76	11,1 ± 1,44
АГ основная группа	27,35 ± 1,78	28,35 ± 1,49	12 ± 1,33	13,25 ± 1,11*
АГ контр. группа	28,25 ± 1,4	28,45 ± 1,31	12,55 ± 1,23	12,55 ± 1,09

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ ; M – среднее значение, σ – стандартное отклонение.

Когнитивные функции больных контрольной группы, страдающих ИБС в сочетании с АГ, достоверно не изменились.

Значительные улучшения когнитивных функций на фоне терапии милдронатом наблюдалось у больных, страдающих ИБС без АГ (табл. 1), позитивная динамика отмечалась в 100% случаев. Анализ результатов нейропсихологического исследования до и после терапии милдронатом выявил достоверное улучшение памяти в пробе на запоминание 12 слов ( $7,4 \pm 1,31$  и  $9,4 \pm 1,23$  со-

Промежуточное положение по эффективности терапии милдронатом занимала группа больных, страдающих ИБС и АГ ( $D^2$  расстояний Mahalanobi  $4,8$ ,  $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что уровень тревоги был достоверно выше у больных с ИБС, чем у больных с АГ и ИБС в сочетании с АГ ( $24,55 \pm 8,70$ ,  $14,45 \pm 6,68$  и  $17,3 \pm 5,81$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Однако отсутствие достоверного влияния терапии милдронатом на аффективную сферу, не позволяет связывать улучшение когнитивных функций у больных ИБС с редукцией тревожных расстройств.

Таким образом, милдронат эффективен у больных с легкими и умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза, страдающих АГ и ИБС. Наличие ИБС является предиктором большей эффективности терапии милдронатом, что можно связать с позитивным влиянием препарата как на церебральные, так и на кардиальные функции.

Таким образом, милдронат эффективен у больных с легкими и умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза, страдающих АГ и ИБС. Наличие ИБС является предиктором большей эффективности терапии милдронатом, что можно связать с позитивным влиянием препарата как на церебральные, так и на кардиальные функции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бекетов А.И. и др. Сравнительная характеристика церебровасопротекторных эффектов милдроната, рибоксина и их комбинации при моделировании нарушений мозговой гемодинамики // Эксперим. и клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 6. – С.18-21.

2. Захаров В.В. и др. Медикаментозная терапия деменций // Клин. фармакол. и терапия. – 1994. – Т. 3, № 4. – С.69-75.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушение памяти. – М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2003. – 150 с.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте: ди-

- агностика и лечение // Рус. мед. журн. — 2004. — № 10. — С.573-576.
5. Кальвинши И.Я. Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. — Рига: ПАО «Гриндекс», 2001. — С.3-39.
  6. Карпов Р.С. и др. Клинико-инструментальная оценка эффективности лечения больных с сочетанным атеросклерозом коронарных, мозговых и периферических артерий // Тер. архив. — 1991. — Т. 63, № 4. — С.90-93.
  7. Михалевич И.М. и др. Основы прикладной статистики: учеб. пособие. Ч.III. — Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. — 92 с.
  8. Скворцова В.И. и др. Хроническая ишемия мозга // www.consilium-medicum.com/media/bss/06\_03/4.shtml
  9. Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия и деменция // www.expro.rusmedserv.com/report93.html
  10. Штрыголь С.Ю. Нитраты: побочное действие, его профилактика и коррекция // www.provisor.com.ua/archive/2003/N9/art\_30.htm
  11. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистические методы обработки данных медицинских исследований. — 2-е изд., доп. — СПб., 2005. — 292 с.
  12. Яхно В.В., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте // Неврол. журн. — 2004. — № 1. — С.4-8.
  13. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогерiatrics // Достижения в нейрогерiatrics / Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. — М., 1995. — С.9-29.
  14. DiCarlo A., et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging // J. Am. Geriatr. Soc. — 2000. — Vol. 48. — P.775-782.
  15. Dubois B., et al. The FAB. A Frontal Assessment Battery at bedside // Neurology. — 2000. — Vol. 55, № 11. — P.1154-1161.
  16. Folstein M.F., et al. Mini - Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for clinician // J. Psych. Res. — 1975. — № 12. — P.189-198.
  17. Petersen R.S., et al. Aging, memory and mild cognitive impairment // Int. Psychogeriatrics. — 1997. — Vol. 9. — P.37-43.
  18. Petersen R.S., et al. Mild cognitive impairment (an evidence-based review) // Neurology. — 2001. — № 2. — P.89-98.

Адрес для переписки:

664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГИУВ, кафедра неврологии и нейрохирургии;

Ромазина Татьяна Александровна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии Иркутского государственного института усовершенствования врачей; E-mail: romazina@bk.ru

## СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ШЕВЧЕНКО Е.В., КОРЖУЕВ А.В. — 2008

### ИСТОРИКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИЗИКИ ЖИВОГО ОРГАНИЗМА КАК ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ ОСНОВЫ МЕДИЦИНЫ

Е.В. Шевченко, А.В. Коржув

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра медицинской и биологической физики, зав. — д.м.н., проф. Е.В. Шевченко)

**Резюме.** В статье в логике субъектного подхода обсуждаются особенности деятельности исследователя живой природы; показываются основные достижения биофизики XX века, обусловившие возможность теоретического обоснования результатов физиологии и особое внимание уделяется философским концепциям идеального в применении к физике живого организма.

**Ключевые слова:** физика живого организма, медицина, историко-методологические аспекты.

### HISTORICAL-METHODOLOGICAL ASPECTS OF PHYSICS OF LIVING ORGANISM AS A THEORETICAL BASE OF MEDICINE

E.V. Shevchenko, A.V. Korzuev  
(Irkutsk State Medical University)

**Summary.** The peculiarities of scientific activity of a living nature researcher based on a subject approach is discussed in the article. Main achievements of biophysics in XX century, determined the possibility of theoretical foundation of physiology and medicine, are shown. An attention is focused on the philosophical concepts of ideality and their applications in the physics of living nature.

**Key words:** physics of living nature, medicine.

На протяжении нескольких последних десятилетий в научном знании исследователями отмечается повышение интереса к проблеме человека — особенно он обострился в постнеоклассический период (это примерно последняя половина, а иногда говорят — треть — двадцатого столетия).

Еще известный немецкий философ И. Кант в свое время пришел к выводу, что «в философии существует всего три вопроса, на которые она призвана ответить:

что я могу знать? на что я могу надеяться? что я должен делать? И они покрываются, как он писал незадолго до смерти в своей «Логике», одним вопросом: что такое человек?» [4].

Для философии и особенно для естествознания на протяжении долгого времени была характерна ситуация определенной отстраненности объекта познания — субъектом считался активно действующий индивид, а объектом — фрагмент реальности или часть, аспект при-