

Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией

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

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России» на базе ГБУЗ ВКОБ № 3; ²ФГБУЗ ВМКЦ ФМБА России. Волгоград, Россия

Цель. Оценка влияния «прерывистой» (3 мес. терапии/3 мес. перерыва) и постоянной на протяжении 52 нед. терапии Милдронатом в дозе 500 мг/сут. у пациентов с когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии (АГ) в пожилом возрасте.

Материал и методы. 180 пациентов пожилого возраста с АГ и легкими и умеренными когнитивными нарушениями были рандомизированы на 3 группы (гр.): I гр. (n=60) прерывистого приема, (м/ж=28/32), средний возраст 69,13±1,09 лет, получали Милдронат по схеме: 500 мг однократно утром в течение 3 мес., затем на 3 мес. перерыв, и снова 3 мес. приема, 3 мес. перерыв. II гр. (n=60) непрерывного приема, (м/ж=20/40), средний возраст 73,25±2,19 лет, получали Милдронат по схеме: 500 мг однократно утром в течение 12 мес. III гр. (n=60) контроля (ГК), (м/ж=16/44), средний возраст 67,75±2,05 лет, осуществляли прием только антигипертензивных препаратов. Для оценки когнитивных функций на 4, 12, 26, 52 нед. все больные проходили нейропсихологическое тестирование с использованием тестов MMSE (Mini-Mental Status Examination), Шульте, Рейтена, Векслера, проводились пробы на речевую активность, память (запоминание 10 слов) и серийный счет.

Результаты. Оба режима приема Милдроната у пожилых пациентов с АГ достоверно способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, что проявляется повышением среднего балла по опроснику MMSE и по его шкале времени. Однако непрерывный прием препарата является предпочтительным по сравнению с «прерывистым» приемом по влиянию на когнитивно-мнестические функции, о чем свидетельствует достоверное улучшение показателей по шкалам внимания и речи опросника MMSE, снижение времени запоминания 10 слов и выполнения теста Рейтена, улучшение отсроченного запоминания, увеличение среднего балла по тесту Векслера.

Заключение. Дополнительное назначение Милдроната как в «прерывистом», так и непрерывном режиме в дозе 500 мг/сут. способствует сохранению когнитивно-мнестических функций у пожилых больных АГ.

Ключевые слова: пациенты пожилого возраста, артериальная гипертензия, когнитивно-мнестические функции, милдронат.

Поступила 07/08-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(5): 33-38

Mildronate effects on cognitive function in elderly patients with arterial hypertension

Nedogoda S. V.¹, Statsenko M. E.^{1*}, Turkina S. V.¹, Tyshchenko I. A.¹, Poletaeva L. V.¹, Tsoma V. V.¹, Ledyayeva A. A.¹, Chumachok E. N.¹, Bykova O. L.²

¹Volgograd State Medical University, Volgograd Region Clinical Hospital No. 3; ²Volgograd Medical Clinical Centre, Russian Federal Medico-Biological Agency. Volgograd, Russia

Aim. To assess the effects of the “interval” (3 months of treatment, followed by treatment-free 3 months) and “persistent” (52 weeks) therapy with Mildronate (500 mg/d) in elderly patients with arterial hypertension (AH) and cognitive dysfunction.

Material and methods. In total, 1800 elderly patients with AH and mild to moderate cognitive dysfunction were randomised into 3 groups. Group I (“interval” treatment) included 60 patients (28 men and 32 women; mean age 69,13±1,09 years), who received Mildronate 500 mg once a day in the morning for 3 months, then had a treatment-free period of 3 months, followed by 3 months of therapy and 3 months of no therapy. Group II (“persistent” treatment) included 60 patients (20 men and 40 women; mean age 73,25±2,19 years), who received Mildronate 500 mg once a day in the morning for 12 months. Group III (controls) included 60 patients (16 men and 44 women; mean age 67,75±2,05 years), who were administered only standard antihypertensive treatment. The groups were comparable by age, gender, concomitant pathology, and blood pressure levels. To assess the cognitive status at Weeks 4, 12, 26, and 52, all participants underwent neuro-psychological testing (Mini-Mental State Examination (MMSE),

Schulte test, Reiten test, Wechsler test, speech, memory (memorising 10 words), and counting test).

Results. In elderly patients with AH, both regimens of Mildronate treatment were significantly associated with preserved cognitive and mnesic functions, which was manifested in increased mean scores of MMSE and its time domain. However, the “interval” Mildronate treatment was more beneficial than the “persistent” therapy, as the former was also linked to a significant improvement in attention and speech MMSE domain, reduction in the time of memorising 10 words and performing Reiten test, improvement in delayed memorisation, and increased mean score in Wechsler test.

Conclusion. Additional treatment with Mildronate (500 mg/d), as both “interval” and “persistent” therapy, was associated with preserved cognitive and mnesic functions in elderly AH patients.

Key words: elderly patients, arterial hypertension, cognitive and mnesic functions, mildronate.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(5): 33-38

©Коллектив авторов, 2012

Тел.: 8(8442) 97 31 48

E-mail: mestatsenko@rambler.ru

[Недогода С. В.¹ – заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ, Стаценко М. Е.¹ (*контактное лицо) – заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета, Туркина С. В.¹ – доцент кафедры, Тыщенко И. А.¹ – ассистент кафедры, Полетаева Л. В.¹ – ассистент кафедры, Цома В. В.¹ – ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ, Ледяева А. А.¹ – ассистент кафедры, Чумачок Е. Н.¹ – аспирант кафедры, Быкова О. Л.² – врач-терапевт поликлиники № 2].

В 2005г в России выполнено первое, крупномасштабное, эпидемиологическое исследование по распространенности когнитивных расстройств среди лиц пожилого возраста – ПРОМЕТЕЙ (ПРОпафенон при восстановлении и сохранении синусового ритМа у больных с пЕрсисТирующЕй формой фибрилляции предсердий). По эпидемиологическим данным ~ 70% пожилых имеют проблемы когнитивного характера [1]. Незначительное снижение памяти, внимания и других когнитивных функций является фактически неотъемлемым спутником «здорового» старения». Однако, не будучи непосредственной причиной, пожилой возраст выступает в качестве основного фактора риска (ФР) когнитивных нарушений (КН), связанных с разнообразными дегенеративными и/или сосудистыми заболеваниями головного мозга (ГМ). Длительно протекающая артериальная гипертензия (АГ), без инсульта (МИ) в анамнезе, часто сопровождается нарушениями когнитивных функций в пожилом возрасте, что подтверждено крупными, рандомизированными, клиническими исследованиями (РКИ) [2, 3]. У пациентов пожилого возраста с АГ отмечаются более низкие результаты по показателям всех нейропсихологических тестов: время реакции, пространственная, слуховая и зрительная память, непосредственное и отсроченное воспроизведение запоминаемых слов, скорость реакции выбора, анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, построение программы, умозаключение, произвольное внимание [4, 5]. Морфологической основой развития КН у пациентов с АГ могут быть повторные МИ, единичный МИ в стратегически важной для когнитивных функций области ГМ, множественные «немые» лакунарные инсульты, значительное диффузное и очаговое поражение белого вещества ГМ (лейкоареоз), формирующееся как результат хронической ишемии ГМ [6].

Безусловно, основное значение в лечении пожилых больных АГ, у которых отмечаются КН, имеет коррекция сосудистых ФР, достижение целевых уровней артериального давления (АД). В исследованиях SYST-EUR (Systolic hypertension – Europe), PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study), MOSES (Morbidity and mortality after Stroke, Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention) показано, что длительная антигипертензивная терапия (АГТ) сопровождается снижением риска развития не только МИ, но и КН. Результаты повторных магнитно-резонансных томограмм при этом свидетельствуют об улучшении состояния ГМ и снижении частоты развития немых лакунарных инфарктов, замедлении прогрессирования лейкоареоза [7]. Однако, помимо этиотропной терапии, в лечении недементных КН возможно использование симптоматических лекарственных

средств. Метаболические, ноотропные и вазоактивные препараты традиционно назначаются пациентам с легкими и умеренными КН [8]. Для улучшения когнитивных функций у больных с АГ могут быть использованы различные лекарственные средства: ноотропные (Пирацетам), аминокислотные и пептидергические (Актовегин, Церебролизин), ацетилхолинергические (Донепизил, Галантамин, Ривастигмин), глутаматергические (Акатинала мемантин), стандартизованный экстракт гинкго билоба (Танакан), а также Винпоцетин, Глиатилин, Инстенон и ряд др. [9]. Несмотря на широкий спектр этих препаратов, не существует четких рекомендаций по их применению, что обусловлено сложностью нейрохимических и нейрофизиологических процессов, лежащих в основе мнестической деятельности. Сосудистые и дегенеративные изменения, возникающие при изменениях микрососудов и нарушениях общей гемодинамики, дисгемия мозга приводит к развитию ишемического каскада разнообразных метаболических реакций. Показано, что одной из составляющих патогенеза повреждения мозговой ткани, является трофическая дисрегуляция, приводящая к биохимической и функциональной дедифференциации нейронов с инициированием каскада патобиохимических реакций, финалом которого является гибель нейронов по механизмам некроза и апоптоза клеток ГМ, которые происходят вследствие резкого энергетического дефицита клетки [10]. Известно, что для нормального функционирования и поддержания гомеостаза нейронам необходима энергия. Она находится в форме аденозинтрифосфата (АТФ), основным субстратом для продукции которого является глюкоза. Центральный биохимический механизм энергетического дефицита клетки – перестройка с аэробного пути окисления глюкозы с выгодным количеством энергии на анаэробный с дефицитом энергии сопровождается не только снижением синтеза АТФ. В клетках накапливаются недоокисленные

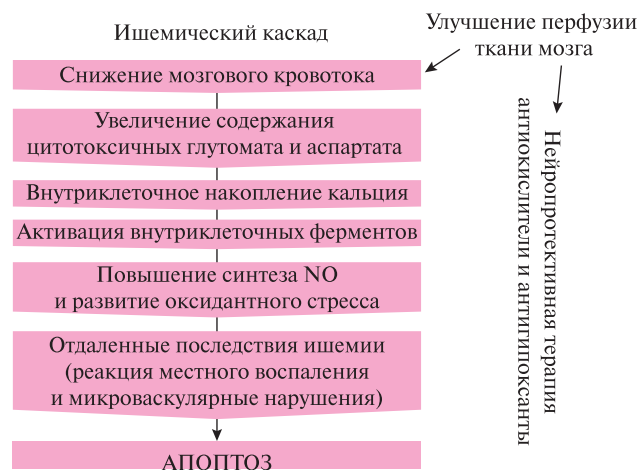


Рис. 1 Ишемический каскад (Верткин А. Л. и др., 2007).

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

	I гр. (n=60)	II гр. (n=60)	ГК (n=60)
Соотношение м/ж	28/32	20/40	16/44
Средний возраст, годы	69,13±1,09	73,25±2,19	67,75±2,05
САД, мм рт.ст.	133,93±1,87	133,76±1,53	139,94±1,26
ДАД, мм рт.ст.	81,23±1,2	79,71±1,05	83,16±1,0
ЧСС, уд./мин	71,67±1,43	70,82±1,02	69,84±0,84
Длительность АГ, годы	15,52±2,46	16,73±3,08	14,98±2,74
ИМ в анамнезе, (%)	18,3	15,1	17,4
ОНМК в анамнезе, (%)	8,3	6,6	8,6
ХСН ФК I-II, (%)	75	78,3	68,3

Примечание: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс.

формы жирных кислот (ЖК), высокотоксичный продукт – молочная кислота, снижается рН, изменяя активность ферментов клеточных мембран. В процессе развития ишемии мозговой ткани важное повреждающее значение имеют токсическое воздействие на клетку избыточного накопления возбуждающих аминокислот (эксайтотоксичность), лавинообразное поступление в клетки ионов кальция, распад клеточных мембран, накопление свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (рисунок 1).

При хронической гипоперфузии ГМ наблюдаются: замедление мозгового кровообращения, уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактат–ацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполяризация клеток и клеточных мембран, активация микроглии, которая начинает вырабатывать нейротоксины, что наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток [10, 11]. Такие теоретические предпосылки позволили сформулировать в последние годы требование к идеальному нейропротектору, как средству, ослабляющему действие гипоксии путем поддержания энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, способствующего активации аэробного пути окисления глюкозы. Наиболее близок к этому требованию р-foх ингибитор свободных ЖК (СЖК) мельдоний – 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионат (Милдронат, Фармстандарт, Россия), который, являясь обратимым ингибитором гамма-бутиробетаингидроксилазы, катализирующей конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, уменьшает интенсивность β-окисления СЖК посредством предотвращения поступления их в митохондрии. Ограничение транспорта через мембраны митохондрий только длинноцепочечных ЖК сопровождается относительным ростом роли гликолиза с соответственным

увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов [12]. В настоящее время существуют экспериментальные и клинические данные о благоприятном влиянии Милдроната на когнитивные функции при различной патологии. Отмечена возможность улучшения самообслуживания и когнитивных функций у пациентов после перенесенного МИ, снижение степени гемипареза, уменьшение неврологического дефицита, повышение кратковременной и оперативной памяти, улучшение выполнения тестов Рейтена, Векслера и качества жизни (КЖ) [13]. Полученные результаты подтверждены в работе Максимовой М. Ю. и др. 2009, посвященной оценке клинической эффективности Милдроната у пациентов с ишемическим МИ. Дамулин И. В. и др. 2005 отметили возможность улучшения когнитивных возможностей пациентов при назначении Милдроната по данным оценки MMSE (Mini-Mental status Examination), шкалы Тинетти, пробы Шульте, как в условия острой, так и хронической ишемии [2]. Повышение кратковременной и оперативной памяти, улучшение результатов тестов Рейтена, Векслера и КЖ, снижение клинической симптоматики продемонстрированы также при хронических цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) [14], в т.ч. на фоне сахарного диабета (СД). Идентифицированы основные механизмы, через которые реализуется положительное влияние Милдроната на когнитивные функции: активность центральной нервной системы (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 антиокислительное действие [15]. Хлебодаров Ф. Е. и др. 2009 отметили, что включение Милдроната в состав комплексной терапии

больных АГ увеличивает степень эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), снижает выраженность сосудистой дисфункции эндотелия (ЭД), что сочетается с улучшением суточного профиля АД при АГ. В этой связи, представляется целесообразным и важным для реальной клинической практики оценить эффективность и разработать оптимальную схему применения Милдроната у пациентов с КН, возникшими в пожилом возрасте на фоне АГ. В связи с этим было проведено многоцентровое исследование МАГНИТ (Возможности Милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста). Его целью стала оценка влияния «прерывистой» (3 мес. терапии/3 мес. перерыва) и постоянной на протяжении 12 мес. терапии Милдронатом в дозе 500 мг/сут. у пациентов с КН на фоне АГ в пожилом возрасте.

Материал и методы

Исследование носило рандомизированный, сравнительный характер, проводилось в параллельных группах (гр.) у 180 пожилых пациентов обоего пола >65 лет с АГ 1-2 степени (ст.), с легкими и умеренными КН (показатель MMSE >24), опосредованных хронической ишемией ГМ смешанного генеза, находящихся на постоянной АГТ и при наличии подписанного информированного согласия. В процессе наблюдения допускалась коррекция АГТ для поддержания целевых уровней АД. Все больные были осмотрены невропатологом для оценки степени тяжести дисциркуляторной энцефалопатии (ДЦЭ). В исследование не включали пациентов, принимающих нейротропные средства и церебропротекторы в течение 6 мес. до начала исследования, имеющих заболевания печени в активной стадии или повышение активности аланинтрансферазы (АЛТ) в 2 раза выше верхних границ нормы (ВГН), уровень креатинина (Кр) >133 мкмоль/л у мужчин и >124 мкмоль/л у женщин, злоупотребляющих алкоголем. Пациенты были рандомизированы на 3 гр.: I гр. (n=60; м/ж=28/32) – гр. прерывистого приема, средний возраст 69,13±1,09 лет, получали Милдронат по схеме: 500 мг/сут. однократно утром в течение 3 мес., затем 3 мес. – перерыв, и снова 3 мес. приема, 3 мес. – перерыв. II гр. (n=60; м/ж=20/40) – гр. непрерывного приема, средний возраст 73,25±2,19 лет, получали Милдронат по схеме: 500 мг/сут. однократно утром в течение 12 мес. III гр. (n=60; м/ж=16/44) – контроля (ГК), средний возраст 67,75±2,05 лет, осуществляли прием только антигипертензивных препаратов (АГП). Гр. больных были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, уровню АД (таблица 1).

Для оценки КН в процессе лечения на 4, 12, 26, 52 нед. все больные проходили нейропсихологическое тестирование, позволявшее выявить и оценить КН: нарушение памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции. Для этого использовались следующие тесты: MMSE (Mini-Mental Status Examination), тест Шульте, тест Рейтена, тест Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет.

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что оба режима приема Милдроната у пожилых больных с АГ способствуют улучшению когнитивных функций. По данным опросника MMSE отмечено достоверное увеличение среднего балла в I гр. с 27,8±0,95 до 27,77±0,16 баллов, во II с 26,82±0,22 до 28,62±0,17 баллов, в III – ГК – отмечено достоверное снижение этого показателя с 26,03±0,12 до 25,52±0,20 баллов (таблица 2). При анализе шкал опросника MMSE очевидно, что непрерывный прием Милдроната в течение 1 года более значимо влияет на такие когнитивные функции, как внимание и речь. Отмечено достоверное повышение среднего балла по данным шкалам не только по сравнению с ГК, но и по сравнению с исходными значениями. Достоверные различия отмечены по следующим параметрам опросника: «время» – с 4,83±0,08 до 4,97±0,03 vs с 4,88±0,06 до 4,97±0,03 vs 4,9±0,03 и 4,61±0,09 баллов в I, II и III гр., соответственно, «внимание» – 14,62% vs – 0,86% во II и III гр. Следует отметить, что во II гр. средний балл по шкале «внимание» достоверно увеличился с 3,9±0,13 до 4,47±0,12 баллов (таблица 2.) Средний балл шкалы «речь» в I гр. практически не изменился, во II гр. – достоверно увеличился с 6,28±0,24 до 7,5±0,28 баллов, в ГК – снизился с 6,55±0,27 до 6,45±0,25 баллов. Разница между I и II, а также II и III гр. достоверна. Отмечено улучшение среднего балла «память» в I гр. пациентов – с 2,9±0,17 до 3,17±0,14 баллов по сравнению с ГК с 2,65±0,17 до 2,71±0,18 баллов ($p < 0,05$).

Нейропсихологическое тестирование больных, проводимое до начала лечения, показало недостаточность активного внимания, повышенную истощаемость психических функций при выполнении проб на умственную работоспособность и речевую активность (таблица 3). Прием Милдроната оказал позитивное влияние на мнестические функции больных: отмечено уменьшение времени запоминания 10 слов (с 118,07±10,48 сек до 112,87±10,23 сек в I гр. и со 120,47±11,44 сек до 100,94±9,91 сек во II гр.), в ГК этот показатель практически не изменился (127,94±8,51 сек и 131,0±8,86 сек), хотя имеет место тенденция к увеличению данного показателя. Однако достоверные различия были достигнуты только во II гр. пациентов. Причем, различия достоверны не только по сравнению с ГК, но и по сравнению с I гр. ($\Delta\% = -16,21$ vs $\Delta\% = -4,4$, $p < 0,05$).

Отмечено достоверное отличие по количеству запомненных слов и показателю отсроченного воспроизведения между I и II гр. приема Милдроната

Таблица 2

Влияние терапии Милдронатом на показатели теста MMSE у пациентов с АГ пожилого возраста

	I гр.			II гр.			ГК		
	4 нед	52 нед	%	4 нед	52 нед	%	4 нед	52 нед	%
MMSE, балл	27,8±0,95	27,77±0,16#	-0,11	26,82±0,22	28,62±0,17*#	6,71	26,03±0,12	25,52±0,20*	-1,98
Время, балл	4,83±0,08	4,97±0,03#	2,899	4,88±0,06	4,97±0,03#	1,84	4,9±0,03	4,61±0,09*	-5,92
Место, балл	4,9±0,06	4,93±0,05	14,7#	4,88±0,06	5±0	2,46	4,71±0,08	4,61±0,55	-2,06
Восприятие, балл	3,4±0,12	3,63±0,17	6,76	3,41±0,13	3,53±0,15	3,52	3,45±0,12	3,42±0,11	-0,93
Внимание, балл	3,8±0,16	4±0,12	5,26	3,9±0,13	4,47±0,12*#	14,62#	3,74±0,09	3,71±0,09	-0,86
Память, балл	2,9±0,17	3,17±0,14#	9,31	2,88±0,18	3,12±0,14	8,33	2,65±0,17	2,71±0,18	2,44
Речь, балл	6,87±0,28	7,07±0,27	2,91	6,28±0,24	7,5±0,28*#	19,43#	6,55±0,27	6,45±0,25	-1,48

Примечание: * — достоверность внутри гр.; # — достоверность по сравнению с ГК; ** — сравнение двух режимов приема.

Таблица 3

Влияние терапии Милдронатом на выполнение нейропсихологических тестов у пациентов с АГ пожилого возраста

	I гр.			II гр.			ГК		
	4 нед	52 нед	%	4 нед	52 нед	%	4 нед	52 нед	%
Первое воспроизведение, количество слов	5,77±0,25	6,57±0,16#	13,86	6,03±0,22	7,26±0,27*#	20,39	5,19±0,18	4,93±0,19	-5,01
Последнее воспроизведение, количество слов	7,7±0,33	8,13±0,29#	5,58	7,76±0,29	8,68±0,26#	11,86	6,13±0,33	5,73±0,36	-6,53
Отсроченное воспроизведение, количество слов	7,07±0,31	7,77±0,23#	9,9	7,29±0,26	8,35±0,25*#	14,54	5,58±0,23	5,45±0,21	2,31
Время запоминания, сек	118,07±10,48	112,87±10,23	-4,4	120,47±11,44	100,94±9,91#	-16,21***	127,94±8,51	131,0±8,86	2,40
Время серийного счета, сек.	85,93±5,59	75,73±5,19#	-11,87	78,38±5,42	66,35±4,73#	-15,35	112,06±9,28	104,3±9,64	-6,93
Тест Шульте, сек.	58,58±2,14	56,53±1,9	-3,5	57,05±1,71	52,03±1,56#	-8,799	65,55±1,29	67,23±1,46	2,55
Тест Векслера, баллы	29,13±1,58	31,27±1,77	7,35	28,79±1,22	33,97±1,63*#	17,99	27,74±1,6	26,58±1,67	-4,19
Тест Рейтена, сек.	102,33±7,55	90,8±5,93	-11,27	101,15±8,34	84,39±6,96#	-16,57	112,32±6,16	106,10±6,62	-5,54

Примечание: * — достоверность внутри гр.; # — достоверность по сравнению с ГК; ** — сравнение двух режимов приема.

и ГК. В I гр. количество запомненных слов увеличилось с $7,7\pm0,33$ до $8,13\pm0,298$, во II гр. — с $7,76\pm0,29$ до $8,68\pm0,26$ ($p<0,05$), в ГК показатель снизился с $6,13\pm0,33$ до $5,73\pm0,36$. При сравнении конечных показателей отмечено достоверное различие двух гр. приема Милдроната по сравнению с ГК ($p<0,05$). Однонаправленные изменения выявлены и при анализе данных отсроченного воспроизведения. Достоверные различия отмечены только между II гр. Милдроната и ГК ($8,35\pm0,25$ vs $5,45\pm0,21$, $p<0,05$).

Для оценки темпа сенсомоторных реакций и характеристик внимания, уровня умственной работоспособности оценены результаты тестов Шульте, Векслера и Рейтена. Было выявлено, что добавление Милдроната к терапии больных АГ пожилого возраста достоверно улучшает внимание пациентов, скорость выполнения поставленных задач. Причем непрерывный прием Милдроната является более предпочтительным в связи с более выраженным влиянием на эти функции по данным всех тестов. В I гр. отмечали уменьшение среднего времени выполнения пробы Шульте на 8,8%

vs $\pm 2,5\%$ в ГК ($p<0,05$), теста Рейтена со $101,15\pm 8,34$ до $84,39\pm 6,96$ сек vs со $112,32\pm 6,16$ до $106,10\pm 6,62$ сек в ГК ($p<0,05$). У пациентов II гр. отмечается постоянное повышение среднего балла теста Векслера от $28,79\pm 1,22$ баллов в начале исследования до $33,97\pm 1,63$ баллов к концу года наблюдения. Причем достоверные различия отмечены как внутри гр., так и по сравнению с ГК.

Таким образом, установлено, что оба режима приема Милдроната у пожилых пациентов с АГ достоверно способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, что проявляется повышением среднего балла по опроснику MMSE и по его шкале времени. Установлено, что непрерывный прием препарат является предпочтительным по сравнению с прерывистым приемом по влиянию на когнитивно-мнестические функции, о чем свидетельствует достоверное улучшение показателей по шкалам внимания и речи опросника MMSE, снижение времени запоминания 10 слов и выполнения теста Рейтена, улучшение отсроченного запоминания, увеличение среднего балла по тесту Векслера.

Литература

1. Zaharov VV. National research program of epidemiology and treatment of cognitive disorders in the elderly («Prometheus»). Nevrol J 2006; 11: 27-32. Russian (Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврол журн 2006; 11: 27-32).
2. Kilander L, Niman N, Boberg M, et al. The relationship of hypertension with cognitive impairment: Results of a 20-year follow-up 999 patients. Obzory klinicheskoy kardiologii 2005; 2: 37-49. Russian (Киландер Л., Ниман Н., Боберг М. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов. Обз клин кардиол 2005; 2: 37-49).
3. Lithel H, Hansson L, Skoog I, et al. The study of cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). J Hypertension 2003; 21: 875-86.
4. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, et al. Blood Pressure - Related Cognitive Decline. Does Age Make a Difference? Hypertension 2004; 44: 631.
5. Singh-Manoux, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. J Clin Epidemiol 2005; 58 (12): 1308-15.
6. Zaharov VV, Jahno NN. Cognitive disorders in elderly and senile patients. Metodicheskoe posobie dlja vrachej. M 2005; 71 p. Russian (Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М 2005; 71 с).
7. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. Circulation 2005; 112(11): 1644-50.
8. Zaharov VV, Jahno NN. Memory impairment. M.: GEOTAR-Med, 2003; p. 150. Russian (Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЕОТАР-Мед 2003; 150).
9. Burchinskij SG. Neuroprotection as complex pharmacotherapeutic and farmakoprolifaktic strategy. Tuerapia 2008; 2: 1-4. Russian (Бурчинский С.Г. Нейропротекция как комплексная фармакотерапевтическая и фармакопрофилактическая стратегия. Tuerapia 2008; 2: 1-4).
10. Gusev EI, Skvorcova VI. Cerebral ischemia. M. Medicina 2001. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М. Медицина 2001).
11. Skvorcova VI, Stahovskaja LV, Gudkova VV, et al. Chronic cerebral ischemia. J Bolezni serdca i sosudov 2006; 3; 4-8. Russian (Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В. и др. Хроническая ишемия мозга. Ж Блез сердца и сосудов 2006; 3; 4-8).
12. Kalvin'sh IJa. Mildronat - mechanism of action and the prospects of its application. Riga 2002; 39 p. Russian (Калвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига 2002; 39 с).
13. Suslina ZA, Maksimova MJu, Kistenev BA, Fedorova TN. Neuroprotection in ischemic stroke: efficacy of mildronat. Farmateka 2005; 13: 99-104. Russian (Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. Фарматека 2005; 13: 99-104).
14. Suslina ZA, Maksimova MJu, Fedorova TN. Chronic cerebrovascular disease: clinical efficacy and antioxidant effects of mildronat. Vrach 2007; (4): 40-5. Russian (Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. Врач 2007; (4): 40-5).
15. Nedogoda SV, Statsenko ME. Therapist opportunities in cognitive function correction in arterial hypertension. Farmateka 2010; 10: 21-7. Russian (Недогода С.В., Стаценко М.Е. Возможности терапевта в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. Фарматека 2010; 10: 21-7).