

# ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ КОРРЕКЦИИ ПРОМЕЖУТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ С СОСУДИСТОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

С.А. Румянцева<sup>1\*</sup>, Р.Г. Оганов<sup>2</sup>, В.А. Ступин<sup>1</sup>, Е.В. Силина<sup>3</sup>, А.С. Орлова<sup>3</sup>, С.Б. Болевич<sup>3</sup>, В.В. Афанасьев<sup>4</sup>, Е.Н. Кабаева<sup>1</sup>, С.А. Волик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>3</sup> Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Расстройства промежуточного метаболизма в циклах гликолиза и окисления жирных кислот играют определяющую роль в поражениях мозга и сердца сосудистого генеза. Представлены особенности свободно-радикальных процессов при разных формах сосудистой патологии. Показаны различия в течении этих процессов, отражающих выраженность тканевого энергодефицита у пациентов с инсультом с сопутствующими ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом. Отражены различные аспекты терапии пациентов с сосудистой коморбидностью с фокусом на коррекцию расстройств промежуточного метаболизма. Обсуждаются алгоритмы комплексной энергокорректирующей терапии с использованием блокатора бета-окисления мeldonия.

**Ключевые слова:** сосудистая коморбидность, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, острый инсульт, бета-окисление жирных кислот, блокаторы бета-окисления, комплексная цитопroteкция.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):316-322**

## Problems and prospects of intermediary metabolism correction in patients with vascular comorbidity

S.A. Romyantseva<sup>1\*</sup>, R.G. Oganov<sup>2</sup>, V.A. Stupin<sup>1</sup>, E.V. Silina<sup>3</sup>, A.S. Orlova<sup>3</sup>, S.B. Bolevich<sup>3</sup>, V.V. Afanasev<sup>4</sup>, E.N. Kabaeva<sup>1</sup>, S.A. Volik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

<sup>2</sup> State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991 Russia

<sup>4</sup> Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya ul. 41, St.-Petersburg, 191015 Russia

Disorders of intermediary metabolism in the glycolysis cycles and fatty acids oxidation play a major role in heart and brain lesions of vascular origin. Features of the free-radical processes in various forms of vascular disease are presented. Differences within the free-radical processes reflecting the severity of tissue energy deficit are shown in stroke patients with concomitant ischemic heart disease, atrial fibrillation, and diabetes mellitus. Various aspects of the treatment of patients with vascular comorbidity are presented with the focus on correction of intermediary metabolism disorders. Complex energy correcting therapy including beta-oxidation blocker (meldonium) is discussed.

**Key words:** vascular comorbidity, myocardial infarction, ischemic heart disease, acute stroke, fatty acids beta-oxidation, beta-oxidation blockers, complex cytoprotection.

**Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):316-322**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sofirum@yandex.ru

## Сведения об авторах:

**Румянцева Софья Алексеевна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии, факультет усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Оганов Рафаэль Гегамович** — д.м.н., профессор, академик РАМН, в.н.с. ГНИЦ ПМ

**Ступин Виктор Александрович** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии №1, лечебный факультет РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Афанасьев Василий Владимирович** — д.м.н., профессор кафедры неотложной медицины СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Силина Екатерина Владимировна** — д.м.н., доцент кафедры патологии человека, факультет послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Кабаева Екатерина Николаевна** — соискатель кафедры неврологии, факультет усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Орлова Александра Сергеевна** — аспирант кафедры патологии человека, факультет послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Болевич Сергей Бранкович** — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

**Волик Софья Александровна** — соискатель кафедры неврологии, факультет усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова

## Введение

Несмотря на значительные успехи в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), они по-прежнему являются причиной почти 75% летальных исходов в популяции [1], а также одной из основных причин инвалидизации населения [2, 3]. Существующее сегодня разделение заболеваний единой сосудистой системы по сферам «интересов врачей» на церебральную, кардиальную и патологию периферических сосудов с патофизиологической точки зрения не имеет биологического смысла. Чаще всего в организме развиваются параллельные поражения сосудистой системы, обусловленные единым патологическим процессом и получившие название причинной сосудистой коморбидности [1]. Отсутствие комплексного подхода к лечению больных с поражениями различных сосудистых областей приводит к симптоматическому лечению отдельных клинических проявлений, отодвигая сроки реализации комплексной патофизиологической терапии и, тем более, профилактики. Это хорошо иллюстриру-

ется цифрами растущей инвалидизации пациентов с болезнями системы кровообращения (инсульт, инфаркт миокарда, другие виды сосудистой патологии), по поводу которых в РФ только в 2011 г. впервые было признано инвалидами 349 700 человек [4].

### Тканевая ишемия и ее маркеры

Естественным клиническим маркером нарастающей органной ишемии при сосудистой коморбидности является синдром артериальной гипертензии (АГ), который имеет место у 94,5% сосудистых больных, в том числе, пациентов с острым инсультом [4]. Именно поэтому решить проблему АГ за последние 20 лет в нашей стране не удалось, несмотря на появления огромного числа антигипертензивных препаратов, «нормализующих» артериальное давление (АД), и этот сосудистый синдром по-прежнему встречается почти у 41% российской популяции [1]. Расценивая АГ как абсолютное зло, мы забыли о, возможно, адаптационно-компенсаторном характере, ведь за счет повышения АД увеличивается объем крови, проходящей через микроциркуляторное русло, а значит, улучшается и питание клеточной массы органов, страдающих от энергодифицита, развивающегося уже на начальных этапах тканевой ишемии.

Тканевая ишемия приводит, прежде всего, к нарушениям промежуточного метаболизма (обмена), лежащего в основе жизни закономерного порядка превращения веществ и энергии в живых системах, направленного на их сохранение и самовоспроизведение. Эти процессы идут через биохимический распад молекул глюкозы, жиров и сопровождаются выработкой энергии в виде главного энергоносителя — молекул АТФ.

Именно энергетическими запросами клеток объясняются все механизмы регуляции работы сердечно-сосудистой и дыхательных систем. Клиническими проявлениями тканевого коронарного энергодифицита могут служить: одышка и частота сердечных сокращений при физической нагрузке и даже чувство голода. Пожалуй, самым точным маркером нарушения синтеза энергии в тканях являются уровни глюкозы и лактата в сыворотке крови [5]. Доказательством справедливости подобных подходов является нарастание уровней маркеров окислительного стресса или дисбаланса свободно-радикальных процессов (СРП). Как известно, именно дисбаланс СРП, обусловленный первичным дефицитом субстратов окисления и кислорода, является ключевым механизмом повреждения клеток и тканей при всех патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и ведущих к апоптозу [3, 7]. В тоже время необходимо отметить, что изменения активности нейрогуморальной системы, возникающие при тканевой ишемии, активация процессов перекисного окисления липидов, прогрессирующее дисбаланса свободно-

радикальных процессов рассматриваются сегодня фундаментальной наукой как первичные адаптационно-компенсаторные процессы, что сближает их с синдромом АГ. Индикаторами начальных стадий энергодифицита, т.е., объективным маркером «запускающих» или адаптативных стадий дисбаланса СРП являются уровни генерации активных форм кислорода лейкоцитами [показатели интенсивности хемилюминисценции лейкоцитов в базальных (ПИХЛб) условиях и при стимуляции (ПИХЛс) зимозаном]. Достоверным маркером выраженности тканевого повреждения является изменение уровня малонового диальдегида (МДА), а в качестве маркера активации защитно-адаптационных реакций рассматривается уровень антиперекисной активности плазмы (АПА) [3, 6, 7].

### Маркеры тканевого повреждения при сердечно-сосудистых заболеваниях

Данные фундаментальных исследований, посвященных дисбалансу СРП, были подтверждены нами в проспективном сравнительном исследовании с участием 614 больных (51,1% мужчин и 48,9% женщин) в возрасте от 28 до 94 лет (средний возраст  $65,5 \pm 13,4$  лет), госпитализированных по поводу острого инсульта с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [АГ, ИБС, сахарный диабет (СД) 2 типа] в нейрососудистые отделения ГКБ № 15 г. Москвы. Данные о сосудистой коморбидности у пациентов представлены в табл. 1.

Наши данные о развитии острого инсульта на фоне уже сформировавшихся функционально-морфологических изменений в других сосудистых бассейнах [3, 4, 6] совпадают с данными литературы [8] о том, что 82% больных инсультом имеют ярко выраженный сердечный анамнез, а у 75% — выявляются кардиальные эмболии, в том числе, у 56% — микроэмболы [8]. Это объясняется, прежде всего, тем, что больший диаметр просвета артерий каротидной системы (5–7 мм) по сравнению с коронарными сосудами (3–4 мм) позволяет организму более длительно компенсировать атеросклеротические, а значит, и гемореологические изменения в эндотелии церебральных сосудов. Эта компенсация приводит к тому, что клиническая реализация факторов этиопатогенеза инсульта обычно отодвинута по времени от сроков возникновения коронарной и другой сосудистой патологии [4]. У всех больных был выявлен дисбаланс СРП, тяжесть которого достоверно и прогрессивно нарастала на фоне сосудистой коморбидности (табл. 2).

Сохранение факторов риска и отсутствие хирургической или комплексной фармакологической коррекции приводит к срыву компенсаторных механизмов, что в клинической практике реализуется развитием острых сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокар-

Таблица 1. Сердечно-сосудистые заболевания у больных с инсультом (n=614)

Сердечно-сосудистые заболевания	%
АГ	94,5
ИБС, в т.ч.	61,3
Стенокардия	24,8
ПИКС	19,3
ФП	26,5
Инсульт в анамнезе	23,3
СД	22,3
АГ+ИБС	59,8
АГ+ФП	25,8
АГ+ИБС+ФП	24,8
АГ+СД	21,5
АГ+ПИКС	18,0
АГ+ИБС+ФП+СД	5,8
АГ+ИБС (Стенокардия+ПИКС)+ФП	3,3
АГ+ИБС (Стенокардия+ПИКС)+ФП+СД	1,8
Нет фоновой сосудистой патологии	5,4

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет

да и острый инсульт, которые, собственно, и обуславливают высокий уровень сосудистой смертности в нашей стране. С патофизиологической точки зрения именно в этот момент свободно-радикальные процессы, ранние стадии которых активируют энергосинтез, меняют свой характер с адаптационного на деструктивный [6].

### Модель прогноза ишемического инсульта

Как было показано в нашем исследовании, граница между жизнью и смертью проходит по предельным уровням лабораторных маркеров свободно-радикальных процессов, поздние стадии которых не просто отражают тяжесть энергодефицита, но и активно его стимулируют. В данное исследование были включены 826 больных с критическими состояниями различного генеза, включая 381 (46,1%) пациента с острым инсультом, у 302 из которых был диагностирован инфаркт

мозга и у 79 – внутримозговое кровоизлияние [3, 6, 9]. Критический уровень АПА был у пациентов с инфарктом мозга <5,6 и <6,1 – для внутримозгового кровоизлияния. Критические значения МДА, являющегося отражением уровня тканевого некроза и апоптоза, составили >6,69 для инфаркта мозга и >6,09 – для внутримозгового кровоизлияния. На основании многофакторного анализа 190 параметров была разработана математическая модель прогноза ишемического инсульта, доказавшая, что использование показателей АПА, МДА, уровня сознания, глюкозы и лейкоцитов крови позволяет с точностью до 91,1% прогнозировать исход острого инсульта в первые сутки.

Проведенный анализ бинарной логистической регрессии подтвердил высокую прогностическую значимость модели. В результате определена формула:

$$z = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n + a,$$

где  $x_1 \dots x_n$  – значения переменных, соответствующих рассматриваемым случаям;  $b_1 \dots b_n$  – коэффициенты, рассчитываемые в процессе бинарной регрессии;  $a$  – константа. Далее для определения вероятности наступления события для некоторого случая полученный результат использовался в формуле  $p = 1 / (1 + e^{-z})$ . Если  $p < 0,5$  – можно предположить, что событие не наступит, в противном случае предполагается наступление события.

Наибольший вклад в ранний прогноз церебрального инсульта вкладывают такие показатели, как уровень сознания и МДА. Определена значимая корреляция средней силы ( $r = 0,679$ ;  $p < 0,001$ ).

При значении индекса  $D > 1,350$  пациент попадает в группу с «неблагоприятным исходом», при  $D < -0,622$  – в группу с «благоприятным исходом». Точность прогнозирования при недифференцированном инсульте составляет 85,9%.

Аналогичные переменные при пошаговой минимизации их числа установлены при инсульте, что позволило с достоверной точностью провести анализ и сформулировать математическую модель исхода ишемического инсульта (рис. 1).

Кстати, синдром кровотечения, развивающегося у больных в критических состояниях, в том числе, при сердечно-сосудистой патологии, является прекрасной моделью острой органной ишемии, что и отра-

Таблица 2. Показатели СРП у больных с различными формами сосудистой коморбидности

Параметр	Норма (n=33)	ЦВБ (n=308)	ЦВБ+ИБС (n=84)	ЦВБ+ПИКС (n=22)	ЦВБ+ФП (n=31)	ЦВБ+СД (n=136)
ПИХЛс, мВ/сек x 10 <sup>6</sup> лейкоцитов	435,8±32,5	716,2±93,4	1106,7±107,3*	1114,5±202,4*	888,5±171,5	1280,9±191,8**
АПА	4,06±0,22	3,39±0,19**	3,46±0,15*	2,92±0,24*	3,5±0,3	3,54±0,32
МДА мкмоль/л	2,92±0,17	3,59±0,24	3,8±0,42	3,82±0,28**	3,28±0,19*	3,37±0,27*

Данные представлены в виде М±m. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  по сравнению с нормальными значениями. ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ПИХЛс – показатель интенсивности хемилюминисценции лейкоцитов стимулированной зимозаном; АПА – антиперекисная активность плазмы; МДА – малоновый диальдегид

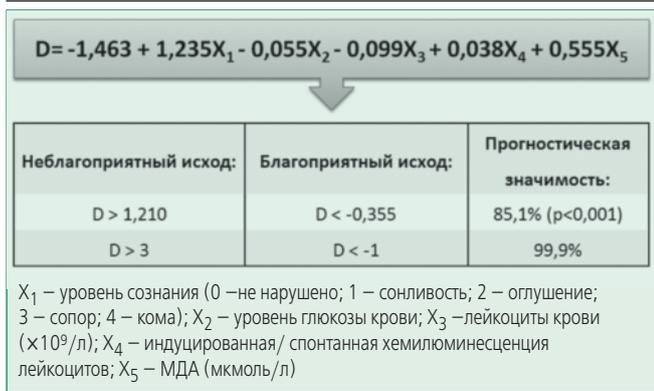


Рисунок 1. Математическая модель прогноза ишемического инсульта



Рисунок 2. Математическая модель прогноза исхода желудочно-кишечных кровотечений

жается в увеличении летальности у этих больных в 2–4 раза. При этом и по лабораторным данным, и по данным аутопсии, потеря крови не является значимой. Однако маркеры свободно-радикальных процессов и здесь подтверждают свое прогностическое значение. Так, снижение АПА  $> 7,35$  и повышение МДА  $< 7,58$  всегда говорят о неблагоприятном прогнозе у больных с кровотечениями из острых язв при сердечно-сосудистой патологии (при остром инсульте, тяжелом течении инфаркта миокарда, осложненном течении послеоперационного периода после операций коронарного шунтирования). Точность представленной концепции подтверждает и математическая модель, при использовании которой точность прогноза при кровотечениях из острых язв на основании показателей СРП (АПА, МДА) в сочетании с данными возраста, креатинина и билирубина составила 88,2%. Для разработки более точного прогноза при кровотечениях из острых язв на основе маркеров СРП была выбрана диагностическая модель использования главных компонент, куда вошли и исследуемые нами параметры оксидативного статуса, а также такие параметры, как тяжесть

состояния, возраст, количество эритроцитов, уровень креатинина и общего билирубина.

По итогам дискриминантного анализа при результате  $D > 1,666$  пациент попадает в группу с «неблагоприятным исходом» при кровотечениях из острых язв, при  $D < -0,533$  – в группу с «благоприятным исходом». Точность прогнозирования здесь составляет 87,8% ( $p < 0,05$ ).

Полученная формула, позволяющая прогнозировать исход при кровотечениях из острых язв уже на 1 сут госпитализации, представлена на рис. 2.

Таким образом, дисбаланс свободно-радикальных процессов, который реализуется повышением активности их кислородного этапа (ПИХЛс) с одновременным снижением уровня АПА и нарастанием МДА, характеризует дезадаптационный тип реакций организма на энергодефицит, что предопределяет более тяжелое течение и определяет плохой прогноз самых разных заболеваний [6, 9–11].

### Возможности коррекции тканевой ишемии

Терапия, начатая только на поздних стадиях ССЗ, не может радикально поменять патофизиологическую ситуацию, так как патологический процесс уже затронул непосредственно внутриклеточные и внутриядерные структуры, включив генетически детерминированную систему гибели клетки (апоптоза и некроза). Именно поэтому так важно начинать лечение своевременно. При ранних проявлениях энергодефицита, какими бы клиническими или лабораторными симптомами-маркерами он не манифестировал, обязательно необходимо подключать терапию, стимулирующую энергосинтез. Из множества выработанных в процессе эволюции механизмов синтеза энергии, наибольшее значение для сохранения жизнедеятельности живого организма имеют гликолиз (окисление глюкозы) и окисление жирных кислот (бета-окисление). Оба эти механизма имеют свои плюсы и минусы. Гликолиз дает меньшее количество энергии по сравнению с бета-окислением, но при этом в единицу времени расходуется и достоверно меньшее количество кислорода, предохраняя, таким образом, и организм, и клетку от перехода метаболической системы в вышеописанный окислительный стресс. Проблема заключается в том, что сердечная мышца, не имея физиологического покоя, 60–80% энергии получает путем бета-окисления, становясь особенно уязвимой в условиях даже минимального кислородного голодания. В митохондриях в результате бета-окисления жирных кислот образуется ацетилкоэнзим А, который поступает в цикл Кребса, где и синтезируется АТФ.

Когда же клетки испытывают дефицит кислорода, что бывает в условиях гипоксии, метаболизм миокарда ме-

няется. Короткоцепочечные и длинноцепочечные жирные кислоты поступают в митохондрии, но для их окисления кислорода в клетке не хватает. В результате недоокисления в кардиомиоцитах накапливаются недоокисленные активные формы жирных кислот в виде ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. Именно эти метаболиты способны разрушать клеточные мембраны и блокировать доставку АТФ органеллам клетки. В результате может наступать гибель клеток. Недоокисленные продукты длинноцепочечных жирных кислот, ацилкарнитин и ацилкоэнзим А, блокируют  $Ca^{2+}$ -АТФазу саркоплазматического ретикулума (кальциевый насос),  $Na^+K^+$ -АТФазу сарколеммы (натриевый и калиевый насосы), аденин-нуклеотидтранслоказу (АТФ-насос). Накопление недоокисленных жирных кислот в условиях недостатка кислорода блокирует и окисление глюкозы, как это имеет место в случае реперфузии ишемизированного миокарда. Длинноцепочечный ацилкарнитин способен вызвать контрактуру ишемизированного миокарда. Интенсивное окисление жирных кислот в миокарде в постишемический период резко снижает функциональные возможности сердца [3, 9].

Прекрасно зная о том, что сердце получает нутритивную подпитку только в период диастолы, усилия кардиологов направляются, главным образом, на ее удлинение. Именно этот эффект достигается при использовании препаратов, урежающих сердечный ритм (гликозиды, бета-адреноблокаторы и т.д.). Однако, имеется еще один механизм, недостаточно полно используемый сегодня как в кардиологической и неврологической, так и в общеврачебной практике [12]. Этот механизм, как ни странно, одновременно снижает внутриклеточный уровень синтеза энергии и обеспечивает использование клеткой энергетически «выгодных» субстратов. Сразу хочется задать вопрос: а зачем клетке такой сложный путь поддержания энергетической безопасности? Ответ кроется в физиологии работы сердца, обеспечивающего нормальное функционирование всей сердечно-сосудистой системы. Для сохранения жизнеспособности ткани сердца при ишемии следует всеми доступными методами ограничить выброс жирных кислот в кровь и их проникновение в митохондрии, снижая выраженность кислородозатратного бета-окисления. В то же время для выживания кардиомиоцитов необходимо обеспечить доставку внутрь клетки повышенных количеств глюкозы, активировать ее окисление и обеспечить вовлечение пирувата в цикл Кребса. Только этот механизм, которым обладают единичные цитопротекторы, например, мельдоний, обеспечивает защиту клеток и их энергосинтезирующего аппарата в условиях ишемии и повышенной нагрузки [12, 13].

Кислородное голодание, которое испытывает организм при попытках использовать для энергосинтеза

свободные жирные кислоты, может усугубляться на фоне нерациональных фармакологических воздействий, например, при попытках в условиях тканевой гипоксии применять стимуляторы бета-окисления, к каковым относится L-карнитин [14]. В противовес этому, мельдоний, являющийся блокатором окисления жирных кислот, обладает многокомпонентным действием, стабилизирующим микроциркуляторный кровоток и энергостаз.

Мельдоний по химической природе является структуральным аналогом гамма-бутиробетаина, близкого по строению к ключевому медиатору сосудистой и нервной системы — ацетилхолину. Стимулирующее действие на рецепторы ацетилхолина, которым обладает препарат в условиях ишемии, вызывают индукцию эндотелиальной NO-синтазы, за счет чего увеличивается синтез оксида азота (NO) и снижается содержание внутриклеточного кальция. Это приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов микроциркуляторного русла и артерий мышечного типа, вызывая мягкую рецепторно-индуцированную вазодилатацию, крайне важную в условиях тканевой ишемии у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, в том числе, и на ранних стадиях. Так, по данным литературы назначение мельдония в дополнение к средствам базисной терапии, в том числе у больных с коронарным шунтированием и эндоваскулярными вмешательствами на коронарных артериях, способствовало снижению внутримиокардиального напряжения, нормализации состояния эндотелиальной и гуморальной регуляции (по параметрам обмена оксида азота), уменьшению содержания перекисного окисления липидов и увеличению уровня защитных антиоксидантных систем (АПА) [10].

Кроме того, мельдоний снижает синтез и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток и их карнитинзависимое окисление, «экономя» кислород и препятствуя накоплению в клетках активных радикалов ацилкарнитина. За счет двойного механизма действия мельдоний в условиях ишемии и гипоксии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления, предупреждает нарушение транспорта АТФ; устраняет накопление токсических продуктов обмена, защищая клетки от повреждения, одновременно заставляя их активно использовать в гликолитическом цикле энергетически выгодный пируват. Доказательством выраженного кардиопротективного действия мельдония (Милдронат®; Гриндекс, Латвия / Фармстандарт, Россия) стало мультицентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование MILSS (МИЛдронат при Стабильной Стенокардии), которое проводилось в 37 исследовательских центрах в Латвии, Литве, России и Украине [13]. Исследование, выполненное в строгом соответ-

ствии со стандартами GCP, было посвящено изучению влияния мельдония на толерантность к физической нагрузке у больных стенокардией. Его результаты убедительно показали, что включение препарата в комплекс стандартных средств терапии достоверно улучшает качество жизни больных со стенокардией, уменьшая выраженность и длительность болевых синдромов, давая больным возможность увеличивать объем физических нагрузок, стимулируя и физическую активность и параметры психологического статуса [15].

Доказательная база кардиопротективного действия мельдония включает и большое число других исследований, подтверждающих замедление образования некротической зоны и укорочения реабилитационного периода у больных с инфарктом миокарда при его использовании [16–18]. При сердечной недостаточности препарат повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии [13, 19]. Эти же механизмы срабатывают и при острых, и при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга [8, 20, 21]. Последние фундаментальные исследования подтверждают общность механизмов реализации ишемического повреждения у больных с инфарктом миокарда, и с ишемическим атеротромботическим инсультом. Об этом говорят сходные уровни и однотипные корреляции с тяжестью течения заболевания и прогнозом и инфаркта миокарда, и острого инсульта таких маркеров тканевого апоптоза, как белки теплового шока, матриксные металлопротеиназы, интерлейкины, фактор некроза опухоли и fas-лиганды [22, 23].

Целесообразность применения мельдония (Милдронат®; Гриндекс, Латвия / Фармстандарт, Россия) с точки зрения его влияния на качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями абсолютно ясна. Именно по причине высокой коморбидности пациентов с ССЗ и ЦВБ возникает необходимость иметь в арсенале универсальный цитопротектор с выраженной нейро-, кардио- и ангиопротекцией, обладающий антиоксидантными свойствами, который бы мог хорошо сочетаться как с препаратами основной терапии, так и цитопротекторами. Среди существующих цитопротекторов таковым является мельдоний (Милдронат®; Гриндекс, Латвия / Фармстандарт, Россия).

Высокая эффективность и антиоксидантное действие мельдония доказаны у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения [24–26].

Обладая особым механизмом действия, не связанным с конкуренцией за обеспечение энергией из субстратов в цикле Кребса, мельдоний можно применять

совместно с сукцинатами и препаратами с нейротрофическими и нейромодуляторными свойствами. Учитывая, что препараты янтарной кислоты обладают прямым энергизирующим действием, связанным с активацией работы дыхательной цепи в условиях дефицита кислорода за счет окисления сукцината, входящего в состав молекулы, более раннее применение мельдония будет способствовать более эффективной работе сукцината.

В тоже время, следует помнить, что мельдоний усиливает действие некоторых гипотензивных и коронародилатирующих препаратов, сердечных гликозидов [26]. И, несмотря на то, что этот цитопротектор не является односистемным коэргистом указанных групп лекарственных средств, при их длительном совместном использовании становится возможным снижение стандартных дозировок антигипертензивных препаратов и других кардиопротекторов. По данным последних исследований в области кардиологии и неврологии, наиболее эффективной дозой считается 1000 мг в сутки. В случае перенесенных острых коронарных и церебральных событий, а также в последующей реабилитации пациентов, лечение необходимо проводить начиная с инъекций по 500 мг (1 ампуле) 1 раз в день в течение 10–14 дней с последующим переходом на капсулы в суточной дозе 1000 мг (по 500 мг 2 раза в сутки). Общий курс не менее 6 недель. В случае необходимости коррекции хронических нарушений мозгового кровообращения, ХСН, ИБС без острых событий в анамнезе, мельдоний применяется по 500 мг 2 раза в сутки в составе комплексной терапии. В нескольких рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях доказаны преимущество длительной (минимум на протяжении года) терапии перед курсовой (прерывистой) терапией [15, 20], а также безопасность длительной терапии мельдонием [15].

## Заключение

Таким образом, многочисленными исследованиями подтверждены саногенетические механизмы и целесообразность применения блокаторов бета-окисления в комплексной терапии сосудистых поражений сердца и головного мозга. Мельдоний (Милдронат®; Гриндекс, Латвия / Фармстандарт, Россия) наиболее соответствует требованиям к универсальному цитопротектору для комплексного лечения коморбидных пациентов с заболеваниями системы кровообращения в целом.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

- Oganov RG, editor. Cardiology. Moscow: Medical Book; 2006. Russian (Оганов Р.Г., редактор. Кардиология. М.: Медицинская книга; 2006).
- Gusev EI, Skvortsova LV, Stakhovskaya LV. The problem of stroke in the Russian Federation: the time of active joint action. Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova 2007; (8) :4–10. Russian (Гусев Е.И., Скворцова Л.В., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;(8):4–10).
- Rumyantseva SA, Stupin VA, Afanasyev VV, Silina EV. Algorithms for the treatment of diseases commonly encountered in clinical practice. Moscow: Medical Book; 2012. Russian (Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В. Алгоритмы терапии заболеваний часто встречающихся в клинической практике. М.: Медицинская книга; 2012).
- Rumyantseva SA, Oganov RG, Silina EV et al. The modern concept of treating patients with vascular comorbidity Part 1. Correction of tissue energy shortage. Cardiovascular Therapy and Prevention 2012; (6): 44–9. Russian (Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В. и др. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Часть 1. Коррекция тканевого энергодефицита. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012; (6): 44–9).
- Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. Acad Emerg Med 2006;13:174–80.
- Rumyantseva SA, Stupin VA, Afanasyev VV et al. Second Chance (modern ideas about energy correction). Moscow: Medical Book; 2010. Russian (Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции). М.: Медицинская книга; 2010).
- Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. Int J Stroke 2009;4(6):461–70.
- Suslina ZA, editor. Essays angioneurology. Moscow: Atmosphere, 2009. Russian (Суслина З.А., редактор. Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера; 2009).
- Rumyantseva SA, Stupin VA, Afanasyev VV et al. Critical states in clinical practice. Moscow: Medical Book; 2010. Russian (Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Критические состояния в клинической практике. М.: Медицинская книга; 2010).
- Gordeev IG, Becchiu EA, Ilyina EE. The role of myocardial cytoprotection in the correction of ischemic and reperfusion myocardial injury in patients with stable angina undergoing PTCA and stenting of the coronary arteries. Russian Journal of Cardiology 2006; 4:102–106. Russian (Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Ильина Е.Е. Роль миокардиальной цитопroteкции в коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у больных стабильной стенокардией перенесших ТЛАП и стентирование коронарных артерий. Российский кардиологический журнал 2006;4:102–106).
- Dolzenko MN Effect of adaptation phenomenon ischemia and myocardial instability condition of the vegetative nervous system of patients with myocardial ischemia postinfarction. Bulletin Arrhythmology 2000; (1): 32–5. Russian (Долженко М.Н. Влияние феномена адаптации к ишемии на нестабильность миокарда и состояние вегетативной нервной системы у больных с постинфарктной ишемией миокарда. Вестник Аритмологии 2000; (1): 32–5).
- Dambrova M. Biochemical mechanisms of action mildronate in ischemic stress. Medical Business 2004; (2): 23–7. Russian (Дамброва М. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса. Врачебное Дело 2004; (2): 23–7).
- Kuryata AV Geychenko VP, Muzhchil LV The effectiveness of the use of the drug metabolic action mildronate in the treatment of chronic heart failure with preserved systolic function in patients with coronary heart boleschchnyuz and its effect on vascular endothelial function, insulin and cortisol. Liki Ukrainy 2011; (4): 68–73. Russian (Курята А.В., Гейченко В.П., Мужчи́ль Л.В. Эффективность использования препарата метаболического действия милдронат в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у больных с ишемической болезнью сердца, и ее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов, уровень инсулина и кортизола. Ліки України 2011; (4): 68–73).
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nature Medicine 2013; 19: 576–585
- Dzerve V, Pozdnyakov Y, Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial Seminars in Cardiovascular Medicine 2010; 16:3
- Latfullin IA, Podolskaya AA, Ishmurzin GP etc. The efficacy of mildronate in acute myocardial infarction. Bulletin of Modern Clinical Medicine 2009; 2 (4): 23–5. Russian (Латфуллин И.А., Подольская А.А., Ишмурзин Г.П. и др. Эффективность милдроната в остром периоде инфаркта миокарда. Вестник Современной Клинической Медицины 2009; 2(4): 23–5).
- Arutyunov GP, Dmitriev DV, Melent'ev AS. Experience with the mildronate for the treatment of acute myocardial infarction. Clinical Gerontology 1996; (1): 47–52. Russian (Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда. Клиническая Геронтология 1996; (1): 47–52).
- Yarohno NN, Rifel AA, Burakov AA etc. The efficiency of metabolic therapy in treatment of myocardial infarction. Bulletin of the Siberian Branch of the Academy of Medical Sciences, 2006; (3): 207–12. Russian (Ярохно Н.Н., Рифель А.А., Бураков А.А. и др. Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда. Бюллетень Сибирского Отделения РАМН 2006; (3): 207–12).
- Karpov RS Clinical efficacy and safety of the mildronate in the treatment of chronic heart failure in patients with coronary heart disease. Kardiologia 2000; (6): 69–74. Russian (Карпов Р.С. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000; (6): 69–74).
- Statcenko ME, Nedogoda SV, Turkina SV et al. Mildronate possibilities in the correction of cognitive impairment in patients with hypertension elderly. Russian Journal of Cardiology, 2011; (4):124–128. Russian (Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и др. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. Российский Кардиологический Журнал 2011; (4):124–128).
- Maksimova MY, Kistenev BA, Domashenko MA et al. Clinical efficacy and antioxidant activity mildronate in ischemic stroke. Russian Journal of Cardiology 2009; (4): 54–62. Russian (Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. et al. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. Российский Кардиологический Журнал 2009; (4): 54–62).
- Skvortsova VI, Shurdumova MH, Konstantinova EV. Meaning of Toll-like receptors in the development of ischemic injury. Zhurnal Nevrologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova 2010 (4) 12–7. Russian (Скворцова В.И., Шурдумова М.Х., Константинова Е.В. Значение Toll-подобных рецепторов в развитии ишемического повреждения. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова 2010; (4): 12–7).
- Konstantinova, EV, Homjakova NF, Sapozhnikov AM et al. The research of immunoinflammatory markers of coronary artery atherothrombosis and implementation mechanisms of ischemic injury in patients with myocardial infarction. Cardiovascular Therapy and Prevention 2010; 9 (6) Annex 1: 161–2. Russian (Константинова Е.В., Хомякова Н.Ф., Сапожников А.М. и др. Исследование иммуновоспалительных маркеров атеротромбоза коронарных артерий и механизмов реализации ишемического повреждения у больных инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2010; 9 (6) приложение 1: 161–2).
- Smirnov MD, Svirida ON, Vitsenya MV, et al. Using mildronate to improve the adaptation of patients with moderate and high risk for cardiovascular complications to abnormal climatic conditions (heat exposure). Heart 2013, 12 (3) :186–193. Russian (Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Виценя М.В. и др. Использование милдроната для улучшения адаптации больных со средним и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений к аномальным климатическим условиям (воздействию жары). Сердце 2013; 12(3):186–193)
- Maximova MY. Application Mildronate in the treatment of patients with disorders of cerebral circulation. Farmateka 2013, (9): 84–95. Russian (Максимова М.Ю. Применение Милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. Фарматека 2013; (9): 84–95)
- Statcenko ME, Nedogoda SV, Turkina SV et al. Asthenic disorders in elderly patients with hypertension: asthenia meldonium correction capabilities. Rational Pharmacother Card 2013;9(1):25–30. Russian (Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдоном. РФК 2013;9(1):25–30).
- Sergienko IV, Malakhov VV, Naumov VG Antianginal-ischemic efficacy of Mildronate in the complex treatment of patients with stable coronary heart disease angina. Scene 2005 (2): 43–45. Russian (Сергиенко И.В., Малахов В.В., Наумов В.Г. Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Атмосфера 2005; (2): 43–45).

Поступила: 13.06.2013

Принята в печать: 13.06.2013