

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-08>

Метаболическая и цитопротективная направленность мельдония на фоне мультиморбидности

В.Н. Ларина, доктор медицинских наук, профессор,
Д.Г. Карпенко, кандидат медицинских наук
Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, Москва
E-mail: larinav@mail.ru

В статье обсуждаются вазо-, нейро- и кардиопротективные эффекты цитопротективного лекарственного препарата из класса парциальных ингибиторов β -окисления жирных кислот (мельдоний) и возможности его применения у мультиморбидных пациентов. В настоящее время мельдоний рекомендован к применению в составе комплексной терапии при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы в качестве цитопротектора, влияющего на энергетический метаболизм клеток в условиях ишемии и улучшающего использование кислорода клетками, включая кардиомиоциты. Мельдоний обладает хорошим профилем безопасности и переносимости, повышает толерантность к физической нагрузке, работоспособность у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения, сердечной недостаточностью, улучшает качество жизни. Дополнительные иммуномодулирующие эффекты мельдония позволяют расширить применение данного препарата в клинической практике. Представлено собственное наблюдение пациентки среднего возраста с сочетанной патологией, получавшей мельдоний в составе комплексной патогенетической терапии. Обсуждаются возможности применения препарата мельдоний, влияющего на нейрометаболические процессы, с целью повышения эффективности терапии, уменьшения проявлений астенического синдрома и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: терапия, мультиморбидность, качество жизни, мельдоний, цитопротекция.

Для цитирования: Ларина В.Н., Карпенко Д.Г. Метаболическая и цитопротективная направленность мельдония на фоне мультиморбидности. Врач. 2022; 33 (4): 56–62. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-08>

Растущее бремя неинфекционных заболеваний в значительной мере обусловлено заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, цереброваскулярная болезнь, артериальная гипертензия – АГ), вклад которых в общую структуру смертности достигает >50%, в связи с чем особую важность приобретают меры вторичной и третичной профилактики [1–4].

Ишемия миокарда и головного мозга является мультифакторным процессом, имеет структурный и функциональный характер, включающий в себя атеросклеротические процессы, микрососудистую и эндотелиальную дисфункцию, вазоспазм, воспаление, нарушение гемостаза и метаболизма [5–7].

Системность поражения при многих заболеваниях атеросклеротического генеза, хроническое неинфекционное и иммунное воспаление, последствия нездорового образа жизни и факторов риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, демографическое старение населения приводят к увеличению количества пациентов с сочетанной патологией. Минимум 2 любых заболеваний имеется у 62% населения пожилого возраста и у 82% – в возрасте старше 85 лет [8–10]. Сердечно-сосудистая мультиморбидность в терапевтической практике является одним из важнейших факторов, ассоциированных с негативным влиянием на клиническое состояние и неблагоприятным исходом ведущего заболевания, что требует универсального комплексного подхода, поэтому особый интерес представляет выбор медикаментозной терапии у пациентов данной категории [11, 12].

Основной целью современных клинических руководств и рекомендаций является достижение целевых уровней жизнедеятельности организма (АД, липидов, глюкозы и др.), улучшение прогноза и повышение качества жизни пациента [13].

При ведении мультиморбидных пациентов большое значение отводится комплексному междисциплинарному подходу, поскольку он направлен на сохранение здоровья и основан на изменении образа жизни, немедикаментозной и медикаментозной терапии, которые позволяют благоприятно влиять на факторы сердечно-сосудистого риска, нормализовать АД, уменьшить потребность в дозе лекарственных препаратов и повысить их эффективность.

Большинство лекарственных препаратов, назначаемых для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (таких как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК, транзиторная ишемическая атака), снижая риск развития последних, оказывают позитивное влияние на клинические проявления заболевания, способствуют уменьшению выраженности болевого синдрома, нарушений ритма сердца, прогрессированию нарушений когнитивных функций, повышению толерантности к физической нагрузке и др. Особое место в лечении сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии занимает цитопротективная или метаболическая терапия как один из необходимых компонентов комплексного лечения пациентов.

Под цитопротекцией подразумевается любая стратегия терапии, направленная на защиту клетки от гибели в результате ишемии, – предотвращение или замедление повреждающих окислительных, биохимических и молекулярных процессов, возникающих при развитии необратимого ишемического повреждения [14, 15].

Идеальный лекарственный препарат с метаболической направленностью должен препятствовать накоплению в клетках организма недоокисленных жирных кислот и повреждению клеточных мембран, увеличивать поступление пирувата в клетки или его синтез из лактата за счет активации гликолиза, предотвращать

окислительный стресс, инактивируя активные формы кислорода. Представителем такого направления является препарат мельдоний из класса парциальных ингибиторов β -окисления жирных кислот.

Мельдоний (активная молекула препарата Милдронат® – 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат) синтезирован в середине 1970-х годов. Идея применения мельдония в клинической практике реализована после открытия его противоишемического и кардиопротективного свойств, активно используемых при лечении пациентов с ишемией головного мозга и миокарда. Данные качества препарата обусловили отнесение его к группе цитопротекторов, обеспечивающих энергоснабжение и протекцию клеток и тканей организма в условиях ишемии.

В результате подавления мельдонием активности переносчика органических катионов/карнитина типа 2 снижается концентрация L-карнитина, жизненно необходимого для катаболизма длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях. Уменьшение концентрации L-карнитина тормозит синтез ацилкарнитинов карнитинпальмитоилтрансферазой-1. Мельдоний также снижает выработку триметиламина из L-карнитина кишечной микробиотой и усиливает экскрецию триметиламин-N-оксида – метаболита триметиламина, синтезированного флавиносодержащими монооксигеназами. Поскольку L-карнитин участвует в метаболизме жирных кислот, снижение его уровня стимулирует метаболизм глюкозы и снижает концентрацию связанных с L-карнитином метаболитов, таких как длинноцепочечные ацилкарнитины и триметиламин-N-оксид, что в совокупности предопределяет вазо-, кардио- и нейропротективные, антиатеросклеротические и антигликемические свойства препарата [16, 17].

Функция мельдония направлена на подавление активности γ -бутиробетаингидроксилазы, фермента диологического синтеза карнитина, а также фермента карнитинпальмитоилтрансферазы I, катализирующего переход к карнитину от кофермента-A ацильной группы. В итоге действия данного процесса наблюдается торможение транспорта длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля в митохондрии, который перенаправляется в пероксисомы. В пероксисомах осуществляется метаболизм жирных кислот в ацилкарнитины со средней и короткой цепью для последующего окисления в митохондриях, что тормозит аккумуляцию токсичных длинноцепочечных промежуточных продуктов в митохондриях и уменьшает синтез митохондриальных активных форм кислорода, соотношение которых нарастает с увеличением протяженности цепи жирных кислот [16] (рис. 1).

Митохондрия является основным источником энергии клетки – >90% всей энергии (в форме аденозинтрифосфата – АТФ), вырабатываемой при расщеплении глюкозы, поступает в результате окислительных митохондриальных процессов, в которых поток электронов через комплексы дыхательной цепи связан с созданием протон-движущей силы, используемой для образования АТФ – окислительное фосфорилирование (система OXPHOS) [18, 19].

В экспериментальной работе С. Lindquist и соавт. изучали влияние эффектов мельдония на метаболизм липидов на фоне истощения запасов карнитина у самцов крыс Вистар. В группе приема мельдония нарушался биосинтез карнитина, однако уровни триацилглицерина (фермент липазы III класса) как в плазме, так и в печени были снижены. Это сопровождалось повышенной экспрессией генов белков, участвующих в митохондриальной активности и пролиферации, и снижением уровней микро-РНК в *Dgat2*, *ApoB* и *ApoCIII* в печени. На фоне лечения мельдонием увеличилось соотношение аденозинмонофосфат/АТФ, снизился энергетический заряд и индуцированная экспрессия генов, разобщающих белки 2 и 3 [20]. Авторы сделали вывод, что при приеме мельдония нарушался биосинтез карнитина, но уровни карнитина в плазме не снижались, что указывает на эффективное использование карнитина. Эффект снижения триацилглицерина был опосредован, в первую очередь, повышенным окислением жирных кислот в печени, связанным с митохондриальной активностью, но также, возможно, снижением биосинтеза триацилглицерина и синтеза липопротеи-

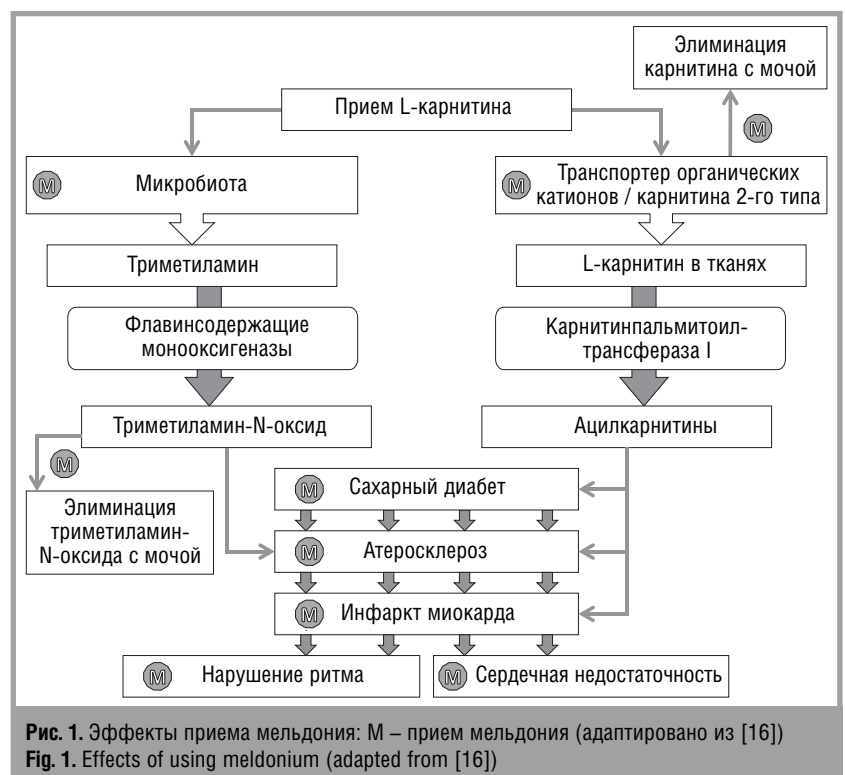


Рис. 1. Эффекты приема мельдония: М – прием мельдония (адаптировано из [16])
Fig. 1. Effects of using meldonium (adapted from [16])

нов. Эти результаты показывают, что необходимо дальнейшее изучение метаболизма липидов и функции митохондрий для поиска возможных методов для лечения метаболических нарушений.

Таким образом, мельдоний уменьшает вероятность повреждения митохондрий, опосредованного метаболизмом длинноцепочечных жирных кислот, и переводит синтез энергии с окисления жирных кислот на гликолиз, который нуждается в меньшем количестве кислорода, что более эффективно именно в условиях ишемии. Мельдоний увеличивает транспорт O_2 эритроцитами, снижая концентрацию метгемоглобина. Сходство мельдония и L-карнитина, вероятно, позволяет мельдонию связываться с эритроцитами [21].

Вазо-, нейро- и кардиопротективные эффекты мельдония в составе комплексной терапии изучены и доказаны при ряде заболеваний сердечно-сосудистой системы: ИБС, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия напряжения, ишемический инсульт. Мельдоний рассматривается в качестве цитопротектора, влияющего на энергетический метаболизм клеток в условиях ишемии, и улучшающего использование кислорода клетками, включая кардиомиоциты.

В международном проспективном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании III фазы МИЛСС II (Эффективность и безопасность МИЛдроната при лечении пациентов со Стабильной Стенокардией) с участием 278 пациентов со стабильной стенокардией напряжения 2–3-го функционального класса из 37 центров 4 стран было показано, что длительное применение милдроната 1000 мг в сутки (по 500 мг 2 раза в сутки) в составе базисной терапии β -адреноблокаторами, ацетилсалициловой кислотой, статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами ангиотензиновых рецепторов способствовало увеличению выполнения физической нагрузки на 10% по сравнению с показателями на момент включения в исследование, и на 13% – по сравнению с группой контроля ($p=0,009$) [22].

Мельдоний получил широкое применение и в неврологической практике в комплексном лечении пациентов в остром периоде ишемического инсульта. При хронической цереброваскулярной болезни мельдоний улучшал нейродинамические, когнитивные и регуляторные функции мозга у пациентов старшего возраста с АГ, дисгормональной кардиомиопатией, умственном и физическом перенапряжении [23, 24].

Изменение структур головного мозга при цереброваскулярных заболеваниях обусловлено комплексом патобиохимических расстройств в результате длительной гипоксемии и повышенного образования свободных радикалов, участвующих в развитии оксидативного стресса. Благодаря мельдонию, который обладает системным метаболическим и антиишемическим действием, улучшается кровоснабжение головного мозга за счет повы-

шения функциональной способности кардиомиоцитов, улучшения функции гладкомышечных клеток сосудов и реологических качеств крови, а также изменения биосинтеза оксида азота, регуляции обмена глюкозы, липидов и замедления атеросклеротического процесса.

Исследование с участием 65 иммобилизованных пациентов (возраст – 54–94 года) с цереброваскулярными заболеваниями >6 мес показало положительное влияние мельдония в составе комплексной терапии на протяжении 6 мес на уровень систолического АД (снижение на $9,25\pm 2,4\%$), диастолического АД (снижение на $4,03\pm 2,15\%$), показатели бытовой активности (улучшение индекса Бартела на $95,24\pm 38,09\%$). На фоне приема мельдония наблюдалось и улучшение когнитивных функций по шкале MMSE – в среднем сумма баллов возросла на $36,43\pm 10,34\%$, в контрольной группе когнитивные функции ухудшились (в среднем сумма баллов снизилась на $2,12\pm 2,36\%$) [25]. Таким образом, применение мельдония у лиц с цереброваскулярными заболеваниями усиливает эффект антигипертензивной терапии, ускоряет достижение целевого уровня АД, не ухудшает функциональную мобильность и в составе комплексной терапии существенно улучшает когнитивные функции, что позволяет рекомендовать препарат для лечения хронической ишемии головного мозга и вторичной профилактики инсульта и гипертонической болезни.

Появляются данные о применении данного препарата в качестве модулятора метаболизма у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что способствует улучшению их качества жизни и уменьшению проявлений постинфекционного астенического синдрома [26]; таким образом, в перспективе возможно появление еще одного показания для применения препарата – период реконвалесценции после COVID-19.

С.В. Недогода [27] предлагает рассматривать данный препарат как «наднозологический» за счет его универсальности действия при множественной хронической патологии. Следующие свойства препарата, а именно антиоксидантное, антигипоксантное и цитопротективное возможно считать как потенциалы для *hub*-терапии («узловая») или «наднозологической» фармакотерапии, действующей через разные механизмы влияния на патологические процессы, включая гуморальные, иммунные факторы, факторы воспаления и др.

Метаболические, гемодинамические и нейрорегуляторные эффекты позволяют рассматривать мельдоний в качестве препарата для лечения пациентов с мультиморбидностью и использовать его при широком спектре патологий, поскольку улучшается утилизация кислорода и повышается устойчивость к гипоксии клеток организма, уменьшается выраженность последствий оксидативного стресса [11, 12, 28].

Повседневная работа врача-терапевта или врача общей практики неразрывно связана с ведением и постоянным наблюдением пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией атеросклеротического

генеза, с разным уровнем риска развития осложнений и степенью поражения коронарных артерий, с наличием ишемии миокарда или без таковой, требующих разных подходов к тактике ведения. При установлении высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска усилия врача направлены на обеспечение персонализированного подхода и разработку дополнительных мер по улучшению качества жизни пациента [5, 29]. В этой ситуации ориентиром является пошаговая стратегия лечения в зависимости от возраста пациента, клинических особенностей заболевания, сопутствующей патологии и факторов риска сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклерозом.

Сказанное подтверждает необходимость и значимость дифференцированного выбора конкретного лекарственного препарата в качестве цитопротективного средства у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, когнитивными и метаболическими нарушениями.

Приводим клиническое наблюдение мультиморбидной пациентки, свидетельствующее о благоприятных метаболических эффектах мельдония в составе комплексной терапии.

Пациентка З., 58 лет, наблюдается у врача-терапевта поликлиники с октября 2021 г. с диагнозом: гипертоническая болезнь III стадии; контролируемая АГ; дислипидемия 2А; риск 4 (очень высокий); целевой уровень АД < 140/90 мм рт. ст.; цереброваскулярная болезнь на фоне гемодинамически незначимого атеросклероза сонных артерий.

На постоянной основе получает комплексную терапию (ИАПФ, тиазидный диуретик, статин). На фоне приема препаратов не отмечалось побочных эффектов, переносимость терапии хорошая. Врач-терапевт проводит регулярный контроль функции почек и печени, отклонений от нормы в результатах лабораторных исследований не наблюдается.

Настоящее обращение связано с появлением жалоб на диффузную головную боль, жжение в теменной области, неудовлетворенность сном, общую слабость, головокружение, утомляемость, снижение работоспособности. Самочувствие по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) соответствует 70 баллам.

Объективный осмотр: состояние удовлетворительное, удовлетворительного питания, масса тела — 54 кг, рост — 162 см, индекс массы тела (ИМТ) — 20,58 кг/м². Аускультативно в легких — везикулярное дыхание, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Верхушечный толчок пальпируется в V межреберье. Отмечается акцент II тона над аортой, ритм правильный. АД — 120/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) PS=76 в ми-

нуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги. Мочиспускание свободное, безболезненное. Стул ежедневный, оформленный. Отеков нет. По другим органам и системам патологии не выявлено.

Во время приема выполнена ЭКГ — ритм синусовый правильный 77 ударов в мин, электрическая ось сердца отклонена вправо (рис. 2).

Врач-терапевт рекомендовал инструментальное обследование в следующем объеме: эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА), УЗИ щитовидной железы.

На ЭхоКГ: левое предсердие — 2,8×4,4 см, правое предсердие — 2,6×4,2 см, толщина межжелудочковой перегородки — 0,8 см, задняя стенка левого желудочка (ЛЖ) — 0,7 см, конечный диастолический объем ЛЖ — 72 мл, конечный систолический объем ЛЖ — 102 мл. Систолическая функция ЛЖ сохранена (фракция выброса — 85%), нарушений локальной сократимости не выявлено. Умеренная трикуспидальная и легочная регургитация. Нарушения диастолической функции ЛЖ не выявлено. Данных за легочную гипертензию нет (систолическое давление в легочной артерии — 26 мм рт. ст.).

По данным УЗДГ БЦА: справа в области бифуркации — гипоехогенная гомогенная атеросклеротическая бляшка с четкими, ровными контурами, стеноз — 17%. Слева в области бифуркации — гипоехогенная гомогенная атеросклеротическая бляшка с четкими, ровными контурами, стеноз — 25%. Извитости внутренних сонных и позвоночных артерий не выявлено, гемодинамически значимых локальных ускорений кровотока не выявлено. Кровоток в сонных и позвоночных артериях антеградный.

Лабораторное исследование включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, липидограмму (табл. 1–3), определение уровня гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, Т4 свободный, антитела к тиреопероксидазе). Гормоны



Рис. 2. ЭКГ пациентки З.: ритм синусовый правильный 77 ударов в минуту; электрическая ось сердца отклонена вправо
Fig. 2. ECG of Patient Z.: the sinus rhythm is normal; 77 beats per minute; electrical right axis deviation

щитовидной железы находились в пределах референсных значений.

Общий анализ мочи патологии не выявил.

Учитывая неспецифический характер жалоб, пациентке рекомендована консультация невролога.

По результатам консультации невролога установлен диагноз: цереброваскулярная болезнь на фоне гемодинамически незначимого атеросклероза сонных артерий; астеновегетативный синдром. Рекомендованы немедикаментозные методы лечения – нормализация режима труда и отдыха, прогулки перед сном, лечебная физкультура и посещение плавательного бассейна.

С целью регуляции нейрометаболических процессов, уменьшения проявлений астенического синдрома и улучшения качества жизни в терапию пациентки добавлен препарат Милдронат® в дозе 500 мг 2 р в сутки на протяжении 1 мес.

При контрольном визите к врачу-терапевту пациентка отмечала значительное улучшение состояния, исчезновение жалоб на неудовлетворенность сном, общую слабость, головокружение, утомляемость, снижение работоспособности. На фоне приема мельдония пациентка не отмечала появление побочных эффектов, переносимость препарата была хорошей. Самочувствие по ВАШ соответствовало 90 баллам.

В апреле 2022 г. (через 5 мес) пациентка обратилась для динамического наблюдения с результатами лабораторных анализов, ЭКГ и ЭхоКГ. Самочувствие хорошее, сон достаточный, работоспособность не снижена.

Во время приема выполнена ЭКГ – без отрицательной динамики (рис. 3).

По результатам ЭхоКГ отмечается незначительная положительная динамика со стороны структурно-функциональных параметров сердца: левое предсердие – 2,7×4,3 см, правое предсердие – 2,5×4,0 см, толщина межжелудочко-

Биохимический анализ крови пациентки

Таблица 2

Table 2

Biochemical analysis of the patient's blood

Показатель	Значение		Референсные значения
	10.10.21	05.04.22	
АЛТ, Ед/л	20,99	19,80	0–33,0
АСТ, Ед/л	28,34	24,50	0–32,0
Альбумин, г/л	40,69	41,20	32,0–46,0
Билирубин общий, мкмоль/л	14,62	12,32	3,4–21,0
Креатинин, мкмоль/л	77,0	72,0	53,0–106,0
СКФ, мл/мин/1,73м ²	67,8	70,8	>60,0
Мочевина, ммоль/л	4,85	3,80	2,8–7,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	334,27	320,50	155,0–357,0
Общий белок, г/л	66,7	67,1	62,0–81,0
Холестерин общий, ммоль/л	5,49	5,21	4,43–7,85
ЛПНП, ммоль/л	2,6	2,20	2,38–5,72
Щелочная фосфатаза, Ед/л	45,91	40,80	30,0–120,0
Кальций, ммоль/л	2,47	2,45	2,20–2,55
Калий, ммоль/л	4,51	4,25	3,5–5,3
Натрий, ммоль/л	142,60	141,50	136,0–145,0
Хлор, ммоль/л	102,40	101,30	98,0–107,0
Железо, мкмоль/л	25,69	25,97	9,0–30,4
Гликированный гемоглобин, %	5,6	5,6	4,0–6,0

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Клинический анализ крови пациентки

Таблица 1

Table 1

Clinical analysis of the patient's blood

Показатель	Значение		Референсные значения
	10.10.21	05.04.22	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,2	4,6	3,96–10,53
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,3	4,5	3,70–5,12
Гемоглобин, г/дл	13,7	14,2	11,7–15,7
Гематокрит, %	39,1	40,0	32,0–46,4
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	247	240	150–400
Нейтрофилы, %	71,5	71,1	42,5–73,1
Лимфоциты, %	23,3	23,9	18,2–47,4
Моноциты, %	5,6	5,4	4,3–11,0
Эозинофилы, %	0,8	0,9	0–5
Базофилы, %	0,4	0,3	0–2,4
СОЭ (метод Westergren), мм/ч	10	8	0–25

Коагулограмма пациентки

Таблица 3

Table 3

The patient's coagulogram

Показатель	Значение	Референсные значения
АЧТВ, с	26,0	24,0–37,5
Протромбиновое время, с	12,4	9,6–13,2
Протромбин (по Квику), %	95,2	70,0–130,0
МНО, Ед	1,07	0,85–1,21
Фибриноген, мг/дл	297,1	200,0–400,0
Тромбиновое время, с	19,3	14,0–21,0
Плазминоген, %	97,5	75,0–150,0

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

вой перегородки — 0,8 см, задняя стенка ЛЖ — 0,7 см, конечный диастолический объем ЛЖ — 70 мл, конечный систолический объем ЛЖ — 100 мл. Систолическая функция ЛЖ сохранена (фракция выброса — 85%), нарушений локальной сократимости не выявлено. Умеренная трикуспидальная и легочная регургитация. Нарушений диастолической функции ЛЖ не выявлено. Данных за легочную гипертензию нет (систолическое давление в легочной артерии — 24 мм рт. ст.).

По данным УЗДГ БЦА изменений по сравнению с предыдущим исследованием не выявлено: справа в области бифуркации — гипохогенная гомогенная атеросклеротическая бляшка с четкими, ровными контурами, стеноз — 16%. Слева в области бифуркации гипохогенная гомогенная атеросклеротическая бляшка с четкими, ровными контурами, стеноз 25%. Извитости внутренних сонных и позвоночных артерий, гемодинамически значимых локальных ускорений кровотока не выявлено. Кровоток в сонных и позвоночных артериях антеградный.

Данные лабораторных тестов в динамике представлены в табл. 1 и 2. Самоочувствие по ВАШ соответствовало 96 баллам.

Таким образом, представленное наблюдение пациентки на протяжении 5 мес подтверждает эффективность и хорошую переносимость мельдония в составе комплексной терапии. Следует отметить, что препараты, применяемые пациенткой (ИАПФ, диуретик) снижают уровень АД, поэтому в данном случае незаменимой является цитопротективная терапия, улучшающая утилизацию кислорода, уменьшающая ишемию и не влияющая на сосудистый тонус и уровень АД. Значимым положительным эффектом мельдония является улучшение качества жизни на фоне уменьшения выраженности таких клинических симптомов, как головная боль, головокружение, раздражительность, неудовлетворенность сном, быстрая утомляемость что положительно сказалось на работоспособности пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие данные по применению цитопротективного препарата Милдронат® в составе комплексной терапии в исследованиях и широкой клинической практике свидетельствуют о его достаточно высокой клинической эффективности и безопасности.

Мельдоний рассматривается в качестве средства, влияющего на энергетический метаболизм клеток в условиях ишемии, уменьшающего поступление жирных кислот в цитозоль и митохондрии, замедляющего β-окисление, снижающего потребность клеток в кислороде, оптимизирующего транспорт АТФ от митохондрий к цитозолю. Наличие энергетического потенциала

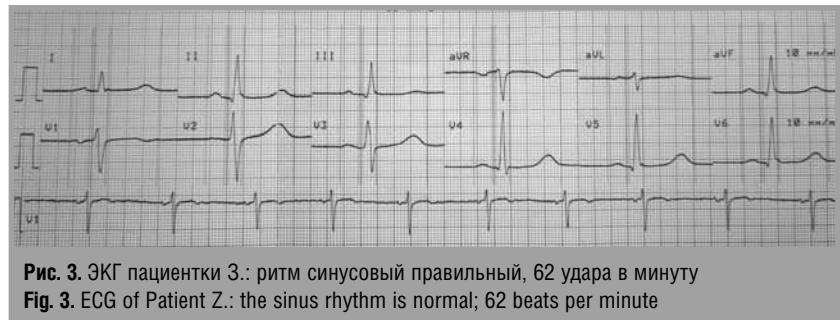


Рис. 3. ЭКГ пациентки З.: ритм синусовый правильный, 62 удара в минуту
Fig. 3. ECG of Patient Z.: the sinus rhythm is normal; 62 beats per minute

позволяет клеткам поддерживать гомеостаз и структурную целостность.

Таким образом, мельдоний можно рассматривать как препарат с разноплановым действием и рядом преимуществ, кроме цитопротективного эффекта, что позволяет назначать его пациентам с комплексной сочетанной патологией для улучшения самочувствия, повышения работоспособности, качества жизни и приверженности лечению. Важно отметить удобство приема мельдония, которое заключается в наличии 2 лекарственных форм — капсулы и раствор для инъекций, что позволяет назначать препарат в амбулаторных и госпитальных условиях, обеспечивая преемственность двух этапов. Обычно препарат Милдронат® рекомендован к назначению по 5–10 мл раствора 1 раз в сутки в течение 10 сут с последующим переходом на пероральный прием по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 мес.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Росс кардиол журн.* 2020; 25 (11): 4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Росс кардиол журн.* 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
3. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Росс кардиол журн.* 2020; 25 (11): 4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
4. Roth G., Johnson C., Abajobir A. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (4): 1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
5. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваск тер и профилактик.* 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
6. Бокерия А.Л., Голухова Е.З., Попов С.В. и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Росс кардиол журн.* 2021; 26 (5): 4484. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4484
7. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Влияние электромеханического ремоделирования сердца на развитие фибрилляции предсердий у больных ИБС и артериальной гипертензией. *Росс кардиол журн.* 2011; 16 (4): 13–8.
8. Salive M.E. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev.* 2013; 35: 75–83. DOI: 10.1093/epirev/mxs009
9. Johnston M.C., Crilly M., Black C. et al. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health.* 2019; 29 (1): 182–9. DOI: 10.1093/eurpub/cky098
10. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Риск рецидива фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы. *Вестн аритмол.* 2010; 59: 27–32.
11. Дедов Д. В., Эльгардт И. А., Рязанова С. В. и др. Качество жизни больных ИБС после чрескожных коронарных вмешательств. *Профилактическая медицина.* 2014; 17 (2-2): 23.
12. Дедов Д., Мукайлов Н., Евтюхин И. Качество жизни и прогноз у больных АГ и ИБС с фибрилляцией предсердий. *Врач.* 2013; 7: 72–74.

13. Kernick D., Chew-Graham C.A., O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2017; 67 (658): 235–6. DOI: 10.3399/bjgp17X690857
14. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А. и др. Возможности применения Милдроната® у коморбидных пациентов: фокус на кардионеврологию. *Терапия.* 2016; 5 (9): 14–22.
15. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology.* 2008; 55 (3): 363–89. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.12.007
16. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R. et al. Pharmacological Effects of Meldonium: Biochemical Mechanisms and Biomarkers of Cardiometabolic Activity. *Pharmacol Res.* 2016; 113: 771–80. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.019
17. El-Hattab A.W., Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab.* 2015; 116 (3): 107–12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.09.004
18. Speijer D., Manjeri G.R., Szklarczyk R. How to Deal with Oxygen Radicals Stemming from Mitochondrial Fatty Acid Oxidation. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci.* 2014; 369 (1646): 20130446. DOI: 10.1098/rstb.2013.0446
19. Smeitink J., van den Heuvel L., DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation. *Nat Rev Genet.* 2001; 2: 342–52. DOI: 10.1038/35072063
20. Lindquist C., Bjørndal B., Rossmann C.R. et al. A fatty acid analogue targeting mitochondria exerts a plasma triacylglycerol lowering effect in rats with impaired carnitine biosynthesis. *PLoS One.* 2018; 13 (3): e0194978. DOI: 10.1371/journal.pone.0194978
21. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мeldonium. *Медицинский совет.* 2021; 14: 110–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-14-110-117
22. Дзверев В., Поздняков Ю.М. Эффективность Милдроната® при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011; 10 (6): 138–9.
23. Фирсов А.А., Смирнов М.В. Эффективность цитопроTECTИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНСУЛЬТЕ. *Архив внутренней медицины.* 2011; 2: 39–43. DOI: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-39-43
24. 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: 91–5.
25. Шевцова В.А., Верткин А.Л. Опыт применения мeldonium у длительно иммобилизованных пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Амбулаторный прием.* 2015; 1 (1): 23–6.
26. Верткин А.Л., Сычева А.С., Кебина А.Л. и др. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия.* 2020; 7: 146–55. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.146-155
27. Недогода С.В. Мeldonium как наднозологический препарат. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (5): 57–61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208
28. Дедов Д.В., Мазаяев В.П., Рязанова С.В. и др. Исследование качества жизни при интервенционном и консервативном лечении больных стабильной стенокардией на отдаленных сроках наблюдения. *Кардиоваск тер и профилактик.* 2014; 13 (5): 31–5. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-5-31-35
29. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
12. Dedov D., Mukailov N., Yevtyukhin I. Medicines with potassium and magnesium in complex prevention of complications with patients with AH and IHD. *Vrach.* 2013; 8: 45–6 (in Russ.).
13. Kernick D., Chew-Graham C.A., O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. *Br J Gen Pract.* 2017; 67 (658): 235–6. DOI: 10.3399/bjgp17X690857
14. Statsenko M.Ye., Turkina S.V., Tyshchenko I.A. et al. Application of Mildronate® in patients with comorbidity: focus on cardioneurology. *Therapy.* 2016; 5 (9): 14–22 (in Russ.).
15. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology.* 2008; 55 (3): 363–89. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.12.007
16. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R. et al. Pharmacological Effects of Meldonium: Biochemical Mechanisms and Biomarkers of Cardiometabolic Activity. *Pharmacol Res.* 2016; 113: 771–80. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.019
17. El-Hattab A.W., Scaglia F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab.* 2015; 116 (3): 107–12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.09.004
18. Speijer D., Manjeri G.R., Szklarczyk R. How to Deal with Oxygen Radicals Stemming from Mitochondrial Fatty Acid Oxidation. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci.* 2014; 369 (1646): 20130446. DOI: 10.1098/rstb.2013.0446
19. Smeitink J., van den Heuvel L., DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation. *Nat Rev Genet.* 2001; 2: 342–52. DOI: 10.1038/35072063
20. Lindquist C., Bjørndal B., Rossmann C.R. et al. A fatty acid analogue targeting mitochondria exerts a plasma triacylglycerol lowering effect in rats with impaired carnitine biosynthesis. *PLoS One.* 2018; 13 (3): e0194978. DOI: 10.1371/journal.pone.0194978
21. Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021; 14: 110–7 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-14-110-117
22. Vilnis D., Pozdnyakov Yu.M. Effectiveness of Mildronate®, combined with standard therapy, in the angina pectoris treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011; 10 (6): 138–9 (in Russ.).
23. Firsov A.A., Smirnov M.V. Effectiveness of cytoprotective therapy in stroke. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2011;(2):39–43 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2011-0-2-39-43
24. Statsenko M.E., Nedogoda S.V., Turkina S.V. et al. Mildronate potential for correcting cognitive dysfunction in elderly patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2011; 4: 91–5 (in Russ.).
25. Shevtsova V.A., Vertkin A.L. Experience with the use of meldonium in long immobilized patients with cerebrovascular diseases. *Ambulatornyi priem.* 2015; 1 (1): 23–6 (in Russ.).
26. Vertkin A.L., Sycheva A.S., Kebina A.L. et al. Metabolic Support Opportunities in Coronavirus Infection. *Terapiya = Therapy.* 2020; 7: 146–55 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2020.7.146-155
27. Nedogoda S.V. Meldonium as a supernosological drug. *Consilium Medicum.* 2020 22 (5): 57–61 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208
28. Dedov D.V., Mazaev V.P., Ryazanova S.V. et al. Study of quality of life in interventional and conservative treatment of patients with stable angina pectoris at remote follow-up. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2014; 13 (5): 31–5. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-5-31-35
29. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425

References

1. Stable coronary heart disease. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (11): 4076 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
2. Kobalava J.D., Conradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (3): 3786 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
3. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (11): 4083 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
4. Roth G., Johnson C., Abajobir A. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (4): 1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
5. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019; 18 (1): 5–66 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
6. Bokeria A.L., Golukhova E.Z., Popov S.V. et al. Supraventricular tachycardias in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26 (5): 4484 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4484
7. Dedov D.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A. Effect of electromechanical remodeling of the heart on the development of atrial fibrillation in patients with CHD and arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2011; 16(4): 13–8 (in Russ.).
8. Salive M.E. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev.* 2013; 35: 75–83. DOI: 10.1093/epirev/mxs009
9. Johnston M.C., Crilly M., Black C. et al. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health.* 2019; 29 (1): 182–9. DOI: 10.1093/eurpub/cky098
10. Dedov D.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A. Risk of relapse of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease and arterial hypertension according to the data of the ECG holter monitoring. *Journal of Arrhythmology.* 2010; 59 (59): 27–32 (in Russ.).
11. Dedov D.V., Elgardt I.A., Ryazanova S. V. et al. Quality of life of CHD patients after percutaneous coronary interventions. *Preventive Medicine.* 2014; 17 (2-2): 23 (in Russ.).

THE METABOLIC AND CYTOPROTECTIVE ORIENTATION OF MELDONIUM IN MULTIMORBIDITY

Professor V. Larina, MD; D. Karpenko, Candidate of Medical Sciences
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health
of Russia, Moscow

The paper discusses the vaso-, neuro- and cardioprotective effects of a cytoprotective drug from a class of partial inhibitors of fatty acid β -oxidation (meldonium) and the possibility of its use in patients with multimorbidity. Meldonium is currently recommended for use as part of combination therapy for a number of cardiovascular diseases as a cytoprotector that affects cellular energy metabolism during ischemia and improves the use of oxygen by cells, including cardiomyocytes. Meldonium has a good safety and tolerability profile, increases exercise tolerance, performance in patients with coronary heart disease, stable exertional angina, heart failure, and improves quality of life. The additional immunomodulatory effects of meldonium allow the use of this drug to be expanded in clinical practice. The authors present their own observation of a middle-aged female patient with concomitant diseases who has taken meldonium as part of combination pathogenetic therapy. The paper discusses the possibilities of using meldonium that affects the neurometabolic processes in order to enhance the efficiency of therapy, to reduce the manifestations of asthenic syndrome, and to improve quality of life in the patients.

Key words: therapy, multimorbidity, quality of life, meldonium, cytoprotection.

For citation: Larina V., Karpenko D. The metabolic and cytoprotective orientation of meldonium in multimorbidity. *Vrach.* 2022; 33 (4): 56–62. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-04-08>

Об авторах/About the authors: Larina V.N. ORCID: 0000-0001-7825-55-97; Karpenko D.G. ORCID: 0000-0002-1924-9514