

# Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях:

## поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения?

### Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения

М.А. Пирадов, М.М. Танамян, М.А. Домашенко, Д.В. Сергеев, М.Ю. Максимова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

*Двумя стратегическими направлениями специфической терапии инсульта являются реперфузия, т.е. улучшение кровоснабжения области ишемии головного мозга за счет восстановления мозгового кровотока и профилактики тромбообразования, и нейропротекция – поддержание метаболизма ткани мозга и защита ее от структурных изменений. В статье представлен критический обзор основных нейропротекторных препаратов (нимодипин, магния сульфат, пирацетам, этилметилгидроксипиридина сукцинат, холина альфосцерат, церебролизин, альбумин, цитиколин, эдаравон), а также гипотермии, применяемых в остром периоде инсульта, с позиций доказательной медицины.*

**Ключевые слова:** инсульт, нейропротекция, доказательная медицина.

#### Актуальность проблемы

**В** Российской Федерации, как и в мире, инсульт является важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации.

Органы официальной статистики РФ рассматривают цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) как одну нозологическую форму, не выделяя отдельно инсульт. Учитывая тот факт, что в структуру ЦВЗ входят как острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) преходящего и стойкого характера, так и хронические формы ЦВЗ (начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, различные варианты течения дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистая деменция), достоверные эпидемиологические данные по распространенности инсульта в РФ отсутствуют. По данным статистического анализа, ежегодно в России инсульт поражает около полумиллиона человек с показателем заболеваемости 3 на 1000 населения [15]. При этом показатель заболеваемости оценивается как 400–450 тыс. случаев инсульта, из них на долю ишемического инсульта (ИИ) приходится около 80% [4], т.е. заболеваемость ИИ в России составляет 320–340 тыс. случаев в год [7].

По данным Всемирной организации здравоохранения [5], инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. Так, показатель смертности от инсульта составил 6,2 млн чел. за 2011 г. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, ЦВЗ занимают второе место

в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23,4%) [15]. Ежегодная смертность от инсульта в РФ оценивается как 374 на 100 тыс. населения [15]. При этом в так называемый острый период инсульта, составляющий в среднем 21 сут с момента его развития, летальность достигает 35%; в течение года погибает еще 15% из выживших пациентов [3, 7]. В экономически развитых странах смертность от инсульта оценивается в 11–12%, при этом смертность населения от ЦВЗ в РФ в 4 раза выше, чем в Канаде и США [1, 21, 58].

ОНМК являются одной из причин стойкой утраты трудоспособности населения во всем мире [45]. Так, инвалидизация от инсульта занимает первое место среди причин первичной инвалидизации, достигая, по данным разных авторов, 40% [2, 7, 16].

Система лечения ИИ складывается из неотложной госпитализации пациентов с подозрением на инсульт в стационары с отделениями для лечения больных с ОНМК, проведения базисной и специфической терапии ИИ, определение и проведение мер вторичной профилактики инсульта, а также ранней активизации и реабилитации пациентов [45, 53].

Под проведением **базисной терапии** понимают мероприятия по уходу за пациентами, а также контроль и своевременную коррекцию нарушений жизненно-важных функций (коррекция нарушений оксигенации, поддержание адекватных показателей гемодинамики, волемии, кислотно-щелочного и электролитного состояния и др.), температуры тела, гликемии, профилактику и лечение неврологических (отек головного мозга, окклюзионная гидроцефалия) и висцеральных осложнений (инфекционные осложнения, тромбоз

вен нижних конечностей, тромбоэмболические осложнения, аспирационные осложнения у пациентов с нарушениями глотания и др.).

Двумя стратегическими направлениями **специфической терапии** инсульта являются *реперфузия* – улучшение кровоснабжения области ишемии головного мозга за счет восстановления мозгового кровотока и профилактики тромбообразования, и *нейропротекция* – поддержание метаболизма ткани мозга и защита ее от структурных изменений.

По данным контролируемых исследований, при ишемическом нарушении мозгового кровообращения наиболее эффективным методом лечения является реперфузионная терапия, в частности, восстановление проходимости сосудов мозга при помощи внутривенного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (альтеплазы). Применение этого средства у определенной группы пациентов с ИИ улучшает функциональное восстановление через 90 дней и приводит к статистически значимому снижению показателя летальности по сравнению с плацебо [45, 53]. Внутривенное введение альтеплазы (рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, rt-PA) в дозе 0,9 мг/кг (максимально – 90 мг; 10% болюсно и последующей инфузией в течение 60 мин) в первые 4,5 ч от начала ИИ – системный тромболизис – получило самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению как в европейских (ESO) [45], так и в североамериканских (AHA-ASA) [53] руководствах по ведению пациентов с острым ИИ.

Вторым методом реперфузии, обладающим столь же высоким уровнем доказательности, является назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) в течение первых 48 ч от развития неврологической симптоматики. Оценке эффективности терапии АСК при ее назначении в течение первых 48 ч ИИ посвящено два крупных исследования: IST [52] и CAST [23]. Сопоставление результатов этих двух исследований позволило рекомендовать как можно более раннее назначение препаратов АСК при ИИ [45, 53]. При этом следует иметь в виду, что при прочих равных условиях применение АСК в остром периоде ИИ не является альтернативой тромболитической терапии. Также не рекомендовано применение АСК в течение первых 24 ч после проведения тромболизиса [45, 53].

Следует отметить, что другие методы реперфузии, такие как селективный (интраартериальный тромболизис) [37], комбинация системного и селективного методов назначения тромболитиков [64], механическая тромбэктомия [65, 72, 78, 79, 85] обладают более низким уровнем доказательности, а следовательно, не могут быть широко использованы в рутинной клинической практике [45, 53]. Также другие классы антитромботических препаратов – прямые антикоагулянты (нефракционированный гепарин, гепарины низкого молекулярного веса) в терапевтических дозировках, тромбоцитарные антиагреганты (клопидогрел, тиклопидин, дипиридамола, комбинация клопидогрела и АСК, комбинация дипиридамола и АСК) – не показаны пациентам в остром периоде ИИ вследствие либо высокого риска развития геморрагических осложнений в первом случае (прямые антикоагулянты), либо в силу недостаточной доказательной базы во втором случае (тромбоцитарные антиагреганты) [45, 53].

В этой связи разрабатываются подходы к нейропротекции как альтернативной терапии ИИ. Под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, которая защищает клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, т.е. предотвращает, останавливает или замедляет окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [39].

## Основные тенденции разработки нейропротективных препаратов

За последние 20 лет на исследование и разработку средств для лечения инсульта было затрачено около 1 млрд долларов, однако достигнутые результаты не сопоставимы с этими огромными вложениями [35]. Определенную надежду на успех вселяют экспериментальные исследования, которые позволили получить неоспоримые доказательства того, что с помощью ранней нейропротекции можно добиться восстановления до 80% объема ишемизированной ткани. В связи с этим количество исследований в области нейропротекции увеличивается с каждым годом. Выявлены различные механизмы повреждения нервной ткани при ишемии и установлены мишени для терапевтического вмешательства: практически каждый элемент патофизиологического каскада является точкой приложения того или иного нейропротективного средства. Тем не менее эффективные в экспериментальных исследованиях препараты не продемонстрировали убедительной клинической эффективности [38]. Ни один из препаратов, обладавших эффективностью, по крайней мере, у некоторых подгрупп пациентов или в исследованиях 2-й фазы, не продемонстрировал клинической эффективности в крупных исследованиях 3-й фазы [60, 70]. Ярким примером этого может служить акцептор свободных радикалов NXY-059: возлагавшиеся на него большие надежды основывались на положительных результатах исследования SAINT I, проведенного у 1722 пациентов [56], не подтвердившиеся в дальнейшем в более масштабном исследовании 3-й фазы SAINT II [75, 76].

Неудача исследований нейропротективных препаратов в клинических условиях в основном связывалась с тем, что модели церебральной ишемии у животных, на которых выявлялась эффективность препаратов, не в полной мере отражают условия формирования инфаркта головного мозга у человека. Последний является в значительной степени более гетерогенным, чем воспроизведенные в стандартизированных лабораторных условиях модели ишемии. Основные претензии к экспериментальным исследованиям включали в себя использование препаратов у человека в недостаточной эффективной дозе или вне соответствующего «временного окна», несовершенство методик прекращения кровоснабжения ткани мозга у животных (временная или постоянная окклюзия средней мозговой артерии), а также использование в доклинических исследованиях молодых, здоровых животных, в то время как большинство пациентов с инсультом относятся к популяции пожилых людей, страдающих такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда и т.д., которые могут влиять на структуру гематоэнцефалического барьера, коллатеральное кровообращение или нейроиммунную систему. Под сомнение ставилась также адекватность размера выборки и дизайна доклинических исследований. В конце 1990-х гг. группой представителей научных кругов и фармацевтической промышленности были разра-

ботаны рекомендации по доклинической разработке нейропротективных препаратов [44, 80, 81], направленные на устранение указанных недостатков (критерии STAIR). При анализе 912 препаратов, изучавшихся на доклиническом этапе, и 14 препаратов, исследовавшихся у человека, оказалось, что эффективность средств, дошедших до стадии клинических исследований, и препаратов, разработка которых прекратилась еще в лабораторных условиях, в целом не отличалась [66]. Исследования только 4 препаратов/вмешательств были проведены в соответствии со всеми 10 критериями STAIR: к ним относились исследования гипотермии, NXY-059, антагониста NMDA-рецепторов ARL15896 и основного фактора роста фибробластов. В итоге в клинических условиях нейропротективные свойства были доказаны только для гипотермии после остановки сердца [20]. Вероятно, для того, чтобы тот или иной препарат смог добиться успеха на клиническом этапе разработки, потребуется внедрение разработанных в 2000 г. критериев STAIR для клинических исследований 2-й и 3-й фаз [81]. В то же время следует отметить, что с момента опубликования отрицательных результатов исследования SAINT II и внедрения требований STAIR так и не произошло какого-либо значимого улучшения качества доклинических исследований нейропротективных препаратов [70].

Ниже представлен краткий критический обзор наиболее важных для клинической практики препаратов (в обзоре используются только МНН препаратов) и вмешательств, обладающих нейропротективным действием, в том или ином объеме используемых в мировой или отечественной практике.

### Нимодипин

Ионы кальция играют центральную роль в ишемическом повреждении ткани мозга. Блокатор кальциевых каналов нимодипин обладает эффектом в отношении нейронов, препятствуя транспорту кальция в клетку, а также вызывает расширение мозговых сосудов. В 5-ти наиболее крупных клинических исследованиях нимодипина при приеме внутрь и в/в введении участвовало около 3400 пациентов, а в метаанализе, проведенном Кокрановским сообществом, исследовались данные 7500 пациентов. Во всех исследованиях и метаанализе были получены отрицательные результаты [51, 61]. Основной проблемой в этих исследованиях было позднее начало терапии (спустя 24–48 ч после начала инсульта). В ряде исследований объем выборки был слишком малым, чтобы продемонстрировать эффект от лечения.

### Магния сульфат

Магний рассматривается как эндогенный антагонист кальция, нейропротективный эффект которого связывается с целым рядом механизмов: блокадой NMDA-рецепторов, ингибированием высвобождения эксайтотоксических медиаторов, блокадой кальциевых каналов, а также расслаблением гладкой мускулатуры [68]. Сульфат магния изучался в крупном многоцентровом исследовании IMAGES у пациентов с инсультом в первые 12 ч от его начала. Эффективность препарата, которая оценивалась по частоте инвалидизации, не была доказана; смертность в группе сульфата магния была несколько выше, чем в группе плацебо [62].

В 2015 г. опубликованы результаты исследования сульфата магния 3-й фазы FAST-MAG, в котором препарат рас-

сматривался в качестве прототипа нейропротективного средства для лечения инсульта, начатого до госпитализации пациента и проведения нейровизуализации, в течение первых 2 ч от начала заболевания. Несмотря на хорошую переносимость, препарат не влиял на функциональный исход инсульта [73].

### Пирацетам

Пирацетам представляет собой препарат, влияющий на текучесть мембран, обладающий нейропротективными и противосудорожными свойствами [63, 88]. В исследовании 3-й фазы при применении пирацетама в течение 12 ч после начала заболевания в дозе 12 г внутривенно и затем в дозе 12 г в сутки в течение 4 недель преимуществ пирацетама в сравнении с плацебо выявлено не было [30].

### Этилметилгидроксипиридина сукцинат

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол, нейрокс) представляет собой производное янтарной кислоты, которое оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действие. В ряде проведенных в РФ открытых исследований на небольших выборках пациентов в первые несколько суток от начала инсульта была продемонстрирована безопасность препарата и эффективность в плане уменьшения выраженности двигательного дефицита и восстановления повседневной активности, а также улучшения когнитивных функций [9, 12]. В единственном на данный момент двойном слепом контролируемом исследовании у 51 пациента с острым ИИ в первые сутки заболевания при применении этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) в дозе 300 мг/сут в/в в течение 14 сут отмечалось значимое уменьшение выраженности неврологического дефицита [14]. Вместе с тем малая выборка участвовавших в исследовании пациентов, а также ряд методологических аспектов данного исследования, не позволяют говорить о доказательствах эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината при лечении пациентов в остром периоде ИИ.

### Холина альфосцерат

Холина альфосцерат (глиатилин, церетон) оказывает нейропротективное действие благодаря увеличению синтеза ацетилхолина и участия в синтезе фосфатидилхолина, что в итоге улучшает синаптическую, в т.ч. холинергическую, нейротрансмиссию. В трех неконтролируемых исследованиях у 2484 пациентов с острым инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА) препарат улучшал функциональное восстановление [69]. Кроме того, в одном многоцентровом исследовании было продемонстрировано положительное влияние холина альфосцерата на когнитивные функции [18]. Безопасность препарата и его эффективность в отношении уменьшения выраженности двигательного дефицита у пациентов с ИИ в первые сутки от его развития был продемонстрирован в небольшом отечественном исследовании с внутривенным введением холина альфосцерата [8]. В другом российском пилотном открытом многоцентровом исследовании холина альфосцерата (глиатилина) при остром инсульте у 122 пациентов, получавших исследуемый препарат, отмечалось уменьшение неврологического дефицита и увеличение способности па-

циентов к самообслуживанию [10]. Вместе с тем малая выборка участвовавших в указанных отечественных исследованиях пациентов, а также ряд методологических аспектов их проведения, не позволяют говорить о доказательстве эффективности холина альфосцерата в лечении пациентов в остром периоде ИИ.

## Церебролизин

Церебролизин представляет собой смесь пептидов с низкой молекулярной массой и свободных аминокислот, полученных из мозга свиней. Он обладает плейотропным механизмом действия и оказывает ряд эффектов, включая нейропротективное, нейротрофическое и нейрорегенеративное действие, блокируя ряд элементов ишемического каскада [83]. Церебролизин зарегистрирован в нескольких странах для лечения болезни Альцгеймера, а также используется при травме головного мозга. В доклинических исследованиях было показано, что препарат уменьшает объем инфаркта и способствует восстановлению неврологических функций [71, 90]. В большом количестве небольших клинических исследований с участием в общей сложности около 1500 пациентов была продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость препарата у пациентов с острым инсультом [49, 55] наряду с улучшением двигательных и когнитивных функций и повседневной активности [50]. Тем не менее в Кокрановский обзор по применению церебролизина для лечения острого инсульта вошло всего одно контролируемое исследование, в котором не удалось продемонстрировать влияние церебролизина на восстановление повседневной активности после инсульта [95]. В завершившемся недавно крупном постмаркетинговом контролируемом исследовании CASTA, которое проводилось в Азии в 52 центрах с участием 1067 пациентов в первые сутки от начала ИИ, также не удалось продемонстрировать эффект церебролизина в отношении уменьшения выраженности неврологического дефицита и восстановления повседневной активности [47]. Подгрупповой анализ исследования CASTA выявил, что эффективность церебролизина превышал эффект плацебо у пациентов с тяжелым ИИ: в подгруппе пациентов с выраженностью неврологической симптоматики более 12 баллов по шкале NIHSS было продемонстрировано как уменьшение показателей смертности (отношение рисков 1,97), так и уменьшение инвалидизации (отношение шансов 1,27) [47]. Учитывая хорошую переносимость и безопасность препарата, планируется его дальнейшее изучение у пациентов с тяжелым инсультом.

## Альбумин

На модели ишемии у животных было показано, что применение человеческого альбумина в высоких дозах приводит к значительному уменьшению объема инфаркта, при этом окно терапевтических возможностей составляет менее 4 ч [19]. Эффект альбумина связывается с его выраженными антиоксидантными свойствами, способностью поддерживать онкотическое давление, способствовать гемодилюции, а также поддерживать нормальную проницаемость микроциркуляторного русла. Применение альбумина на экспериментальных моделях ИИ приводит к уменьшению отека мозга при инфаркте и улучшает перфузию ишемизированной ткани. В пилотном исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость альбумина при применении в дозе от 0,37 до 2,05 г/кг у пациентов в течение

16 ч от начала заболевания. Вероятность благоприятного исхода была выше у пациентов, получавших альбумин в более высокой дозе (1,37–2,05 г/кг) [41]. Вместе с тем в 2013 г. многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование альбумина 3-й фазы ALIAS2 было досрочно прервано по соображениям безопасности (в группе альбумина в 10,8 раз чаще развивался отек легких, в 2,4 раза чаще – внутримозговые гематомы, в 1,69 раз – пароксизмы мерцательной аритмии по сравнению с группой плацебо при сопоставимой с плацебо частотой достижения первичной конечной точки) [40].

## Цитиколин

Цитиколин, природное эндогенное соединение, известное также как цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин), представляет собой мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирозината и холина. Фосфатидилхолин мембран клеток головного мозга под действием фосфолипаз в условиях ишемии распадается до жирных кислот и свободных радикалов. За счет восстановления активности  $Na^+/K^+$ -АТФазы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы А2 и участия в синтезе фосфатидилхолина реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина. Кроме того, цитиколин влияет на образование свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличение содержания норадреналина и дофамина в нервной ткани. Цитиколин также ингибирует глутамат-индуцированный апоптоз и усиливает механизмы нейропластичности [22]. Также еще одним из обсуждаемых механизмов действия цитиколина является возможность положительного влияния препарата на мозговой кровоток. Так, в открытом проспективном исследовании, проведенном в Научном центре неврологии с использованием клинико-нейровизуализационных сопоставлений, было продемонстрировано улучшение мозгового кровотока в области обратимых ишемических изменений («пенумбре») по данным КТ-перфузии на фоне терапии цитиколином [11].

Доказательная база эффективности цитиколина представлена результатами двух контролируемых исследований, проведенных в 1980-е гг. в небольших группах пациентов с острым ИИ в дозе 750–1000 мг/сут внутривенно на протяжении 10–14 сут [42, 84]; трех многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных в США в конце 1990-х гг., в которых приняли участие в общей сложности 1652 пациента с ИИ, где цитиколин назначался внутрь в дозе 500, 1000 и 2000 мг/сут на протяжении 6 недель, начиная с первых суток заболевания [25–27]. В указанных исследованиях были получены противоречивые данные. Так, значимые различия между группами цитиколина и плацебо по изучаемым переменным эффективности (шкале инсульта NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина (mRS) и индексу Бартела) были выявлены только в исследовании W.M. Clark et al. (1997) [25], (1999) [27] и (2001) [26] было выявлено улучшение функционального исхода инсульта по индексу Бартела и mRS соответственно только при подгрупповом анализе у пациентов с умеренным и тяжелым инсультом, получавших цитиколин. Указанные факторы создали предпосылки для проведения метаанализа объединенных данных этих исследований [29]. Полное восстановление, которое оценивалось по совокупности показателей (индекс Бартела  $\geq 95$  баллов, оценка по mRS  $\leq 1$  балла и оценка по NIHSS  $\leq 1$  балла) было зарегистрировано у 25% пациентов в группе цитиколина и у 20% пациентов в группе плацебо (отношение шансов 1,33, 95% CI, 1,1–1,72,

$p=0,0043$ ). Наиболее эффективным было лечение цитиколином в дозе 2000 мг (в этой подгруппе доля пациентов, достигших полного восстановления, составила 27,9%). Вероятность полного восстановления при применении цитиколина увеличивалась на 33% в общей группе и на 38% — в группе терапии цитиколином в дозе 2000 мг по сравнению с плацебо. Летальность в группе цитиколина и плацебо не отличалась.

Аналогичные результаты были получены Кокрановской группой по анализу данных при инсульте, которой был проведен метаанализ данных контролируемых исследований цитиколина у 1963 пациентов в первые 14 сут после развития ишемического или геморрагического инсультов. В метаанализе оценивался суммарный показатель смертности и инвалидизации, который в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо (54,6% и 66,4% соответственно; отношение рисков 0,64, 95% CI 0,53–0,77,  $p<0,00001$ ). Однако в связи с гетерогенностью исследуемой группы, был проведен дальнейший анализ с учетом данных только 4 наиболее крупных исследований. Были получены аналогичные значимые различия между группой цитиколина и плацебо (суммарный показатель смертности и инвалидности в группе цитиколина составил 54,8%, в группе плацебо — 64,7%, отношение рисков 0,70, 95% CI, 0,58–0,85,  $p=0,0003$ ) [74].

В 2012 г. были опубликованы результаты крупного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ICTUS [28]. В исследование включались пациенты старше 18 лет (верхняя граница не была определена) с острым ИИ (подтвержденным с помощью нейровизуализации) полушарной локализации в первые 24 ч от момента развития неврологической симптоматики. Одним из критериев включения в исследование была выраженность неврологических нарушений, составившая 8 баллов и более по шкале NIHSS. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу лечения цитиколином в дозе 2000 мг/сут (в течение первых 3 сут — внутривенно, затем — перорально в течение 6 недель) или плацебо. В исследование было включено 2298 пациентов. Следует подчеркнуть, что при наличии соответствующих показаний пациентам разрешалось проведение системного тромболизиса. При анализе первичной точки эффективности (частота клинического восстановления через 90 сут определялась по комбинированному показателю, включавшему в себя оценку по индексу Бартела  $\geq 95$  баллов,  $mRS \leq 1$  балла и  $NIHSS \leq 1$  балла) достоверных различий между группами выявлено не было, скорректированное отношение шансов составило 1,03 (95% CI, 0,86–1,25). Также не было выявлено различий и при анализе вторичных точек эффективности (частота благоприятного исхода при оценке по отдельным шкалам через 90 сут ( $NIHSS \leq 1$  балла,  $mRS \leq 1$  балла и индекс Бартель  $\geq 95$  баллов, абсолютное различие по  $NIHSS$  через 90 сут по сравнению с исходным, а также переменные безопасности и переносимости). Была установлена зависимость эффекта лечения от ряда факторов: применение цитиколина было более эффективным у пациентов в возрасте старше 70 лет ( $p=0,001$ ), при инсульте умеренной тяжести с оценкой по  $NIHSS < 14$  баллов ( $p=0,021$ ) и у пациентов, которым не проводился тромболизис ( $p<0,041$ ). Смертность в обеих группах не отличалась (19% в группе цитиколина и 21% в группе плацебо). Также не было установлено существенных различий между группами по частоте нежелательных явлений. Среди возможных причин нейтрального результата исследова-

ния можно рассматривать как низкую оценку величины ожидаемого эффекта от лечения, полученную в предыдущих метаанализах, так и особенности дизайна самого исследования, которые привели к низкой чувствительности по отношению к ожидаемому терапевтическому эффекту, несмотря на тщательное соблюдение протокола и хорошо сбалансированные при рандомизации группы пациентов. Не менее важными факторами, повлиявшими на результаты данного исследования, являются возраст включенных в ICTUS пациентов (около 70% пациентов в исследуемой популяции были старше 70 лет), выраженность неврологических нарушений (оценка по шкале NIHSS у включенных в ICTUS пациентов была в среднем на 2 балла выше, чем в других аналогичных по дизайну исследованиях) и большая доля пациентов, которым проводился системный тромболизис (46,3% в исследовании ICTUS; в рутинной практике этот показатель не превышает 5–15%) [13]. Последнее утверждение находит подтверждение в результатах коллектива ФГБНУ НЦН. Нами было показано, что достижение функционального восстановления (оценка по шкале  $mRS \leq 1$  балла через 90 сут после ИИ) отмечено у 33,3% пациентов, которым после проведения системного тромболизиса в схему лечения был добавлен цитиколин; у пациентов, которым после проведения тромболизиса цитиколин не назначался, этот показатель составил 35,8%. В группе сравнения, в которую вошли сопоставимые с основной группой по полу, возрасту, выраженности неврологической симптоматики по шкале NIHSS пациенты, которым не проводилась тромболитическая терапия, однако, начиная с первых суток ИИ, наряду с базисной терапией назначался цитиколин (2000 мг/сут), достижение полного функционального восстановления составило 44% [6].

Основываясь на результатах исследования ICTUS, был обновлен метаанализ эффективности цитиколина при остром ИИ, в соответствии с которым был подтвержден общий благоприятный эффект препарата (отношение шансов 1,140 (95% CI: 1,001–1,299) [67].

## Гипотермия

На данный момент умеренная терапевтическая гипотермия, применяемая с целью нейропротекции, обладает наиболее основательной доказательной базой. В течение последних 20 лет было доказано, что, замедляя метаболические механизмы повреждения ткани мозга, гипотермия оказывает выраженный нейропротективный эффект. В основополагающем исследовании [20] удалось продемонстрировать, что умеренная терапевтическая гипотермия приводит к значимому снижению смертности и нарушению неврологических функций после остановки сердца. Несмотря на то, что крупных клинических исследований терапевтической гипотермии при ИИ до настоящего времени не проводилось, это метод нейропротекции является одним из наиболее перспективных. Применение гипотермии у пациентов с ИИ встречает ряд трудностей, даже несмотря на то, что «окно терапевтических возможностей» этого метода подходит для данной категории пациентов. Проблемы обусловлены организационными сложностями, особенностями ведения пациентов в состоянии гипотермии и связанными с ней нежелательными явлениями. В пилотных исследованиях была продемонстрирована возможность применения гипотермии у пациентов в течение 12 ч от начала инсульта, длительность охлаждения составила 24 ч [31, 46, 54]. К настоящему времени установлено, что ключевым момен-

том является быстрое достижение целевой температуры (<35°C), для чего используется комбинированный подход: внутривенное введение охлажденного физиологического раствора и применение эндоваскулярных охлаждающих устройств. Вторым важным фактором эффективного и безопасного охлаждения является борьба с судорогами с помощью соответствующих фармакологических препаратов [36]. Наконец, особое значение имеет продолжительность согревания пациента [86]. Всемирной организацией по изучению инсульта (WSO) в 2010 г. предложена программа клинической разработки гипотермии при ИИ, включающая в себя ряд исследований 2-й фазы и одно исследование 3-й фазы [48, 86]. Сегодня проводится ряд исследований гипотермии в комбинации с тромболитической терапией, в одном из которых уже была продемонстрирована доступность и безопасность применения в течение 6 ч после начала инсульта эндоваскулярной гипотермии до 33°C на протяжении 24 ч с последующим согреванием в течение 12 ч [48].

### **3-метил-1-фенил-2 пиразолин-5-1 (эдаравон)**

Эдаравон является антиоксидантным препаратом из группы «ловушек» свободных радикалов, реализующим свой эффект за счет нейтрализации свободных гидроксил-радикалов (ОН) и ингибирования как ОН-зависимых, так и ОН-независимых путей перекисного окисления липидов [87, 92]. В 2001 г. препарат получил официальную регистрацию в Японии как первый препарат данной фармакологической группы для терапии пациентов в остром периоде ИИ [43], в 2004 г. эдаравон вошел в Японские национальные рекомендации по лечению инсульта. Также препарат широко используется в Китае, Индии.

Доказательная база эдаравона представлена результатами ряда рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проводившихся в Японии и Китае, а также Кокрановским анализом этих исследований. Заслуживает внимания многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EAIS (Edaravone Acute Brain Infarction Study), проведенное в Японии, в которое включались пациенты с ИИ (как атеротромботическим, так и кардиоэмболическим) в течение первых 72 ч с момента развития неврологической симптоматики; при этом терапия исследуемым препаратом была начата в течение 14,7–55,9 ч после начала ИИ. В группе эдаравона было продемонстрировано статистически значимое уменьшение функциональных нарушений, терапия эдаравоном не была ассоциирована со статистически значимым снижением показателя летальности [33].

В 2011 г., по мере накопления как постмаркетинговых данных, так и результатов законченных контролируемых исследований (завершенных в странах Азии), был проведен Кокрановский обзор оценки возможности клинического применения эдаравона у пациентов с ИИ. На 2011 г. были доступны результаты 24 исследований эдаравона у пациентов с ИИ, из которых 3 вышеописанных исследования удовлетворяли стандартам рандомизированных контролируемых исследований [33, 93, 94]. Метаанализ этих исследований, участие в которых приняло 496 пациентов, продемонстрировал, что эдаравон улучшает функциональный исход пациентов с ИИ, статистически достоверно увеличивая процент пациентов с незначительно выраженным

неврологическим дефицитом по сравнению с контрольной группой (RR 1,99; 95% CI 1,6–2,49) [34].

В настоящее время проводятся два проспективных сравнительных исследования эдаравона с другими нейропротекторными препаратами. Рандомизированное контролируемое исследование ECCT-NIS направлено на сравнение эффективности и безопасности применения эдаравона (30 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней) и цитиколина (500 мг 2 раза в сут в течение 6 нед) по сравнению с контрольной группой (плацебо). Первичной конечной точкой является оценка по шкалам mRS, NIHSS и шкале комы Глазго при поступлении и на 90-е сут. Второе исследование – CER (Comparative Effectiveness of Neuroprotectants on Acute Ischemic Stroke) – в качестве своей цели ставит сопоставление эффективности пяти различных нейропротекторов: бутилфталита, эдаравона, цитиколина, церебролизина и пирасетама у пациентов с ИИ, а также оценка их показателей безопасности и фармакоэкономический анализ (стоимость/эффективность). Препараты назначаются в стационарах пациентам с ИИ, подтвержденным КТ и/или МРТ, в течение 14 сут от его начала [91].

### **Комбинированное применение тромболиза и нейропротекции**

Учитывая низкую доступность тромболитической терапии для большинства пациентов, одним из современных научных направлений является поиск возможностей повышения эффективности тромболиза. Логично предположить, что применение альтеплазы в комбинации с тем или иным нейропротектором будет способствовать увеличению степени клинического улучшения пациентов или позволит расширить рамки «терапевтического окна» и снизить частоту геморрагических осложнений за счет поддержания жизнеспособности нейронов в пенумбре [32]. С другой стороны, существует мнение, что неэффективность изолированного применения нейропротекторов в клинических условиях обусловлена фактическим отсутствием субстрата для их приложения (т.е. жизнеспособной ткани в пенумбре) за пределами «терапевтического окна», и использования самой по себе нейропротекции без реперфузии недостаточно для достижения значимого клинического улучшения [24]. Еще одним аргументом в пользу комбинированного лечения является тот факт, что некоторые нейропротекторы, как и реперфузионная терапия, способствуют улучшению мозгового кровотока (это касается, в частности, факторов роста и антагонистов NMDA-рецепторов) [82]. Тем не менее поиски в этом направлении пока не увенчались успехом. Предполагается, что тромболизис и нейропротекция обладают не сколько аддитивным, сколько синергичным эффектом, доказать преимущество которого по сравнению только с тромболизисом трудно [59]. Наиболее многообещающим в этом плане выглядит уже упоминавшееся комбинированное применение гипотермии и тромболиза. Среди фармакологических препаратов, которые рассматриваются в качестве дополнения к альтеплазе, следует отметить мочевую кислоту, однократное внутривенное применение которой в дозе 1 г в комбинации с системным тромболизисом изучается в многоцентровом исследовании 2/3-й фазы [17]. Ранее было показано, что уровень эндогенной мочевой кислоты на момент проведения тромболиза коррелирует с благоприятным прогнозом [57].

## Заключение

Суммируя современные данные о применении нейропротекции при лечении ИИ следует отметить, что, несмотря на большое количество положительных результатов ее использования в экспериментальных работах, в настоящее время, по данным международных рекомендаций, назначение подобной категории препаратов не является обоснованным в рамках доказательной медицины, поскольку ни один из препаратов данной группы не доказал свою эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях 3 фазы [45, 53]. Учитывая этот факт, а также описанные выше сложности трансляции экспериментальных данных в реальную клиническую практику, поиск новых нейропротекторов и доказательство эффективности имеющихся на отечественном и международном рынках препаратов нейропротекторной активности с прагматической точки зрения можно сравнить с поиском жизни на Марсе.

С другой стороны, особенности подходов, применяемых в доказательной медицине, не всегда отражают клинические реалии. Накопленный положительный опыт применения ряда препаратов, определенная доказательная база позволяют рассматривать эту группу лекарственных средств как перспективную. Более того, реальная частота использования системного тромболитика, как эффективного и доказанного метода лечения инсульта в среднем не превышает 5–7%, а в РФ составляет лишь 2% [77]. Лечение пациентов в остром периоде ИИ, которым по тем или иным причинам не удалось провести тромболитическую терапию, сводится, согласно международным рекомендациям [45, 53], к назначению препаратов АСК, проведению базисной терапии и ранней реабилитации. Данный факт обуславливает актуальность поиска препаратов, потенциально эффективных в остром периоде ИИ, и получения новых доказательств эффективности имеющихся препаратов с нейропротекторной активностью.

## Список литературы

1. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Под ред. Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудковой. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011.
2. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения. Атмосфера. Нервные болезни. 2005; 2: 4–10.
3. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические основы проблемы. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). 2001; 1: 34–40.
4. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). 2003; 9: 3–10.
5. Доклад ВОЗ. Информационный бюллетень N 310, июль 2013; www.who.int
6. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения. Русск. медиц. журн. 2013; 30: 1540–1542.
7. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
8. Исмагилов М.Ф., Василевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др. Оценка эффективности церетона в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2009; 3: 35–36.
9. Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, 2010; 4: 57–59.
10. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и др. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анн. клинич. и эксперим. неврол., 2010; 1: 20–28.
11. Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В. Применение цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2012; 3: 31–36.
12. Румянцева С.А., Евсеев В.Н., Елисеев Е.В. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте. Атмосфера. Нервные болезни. 2009; 3: 8–12.
13. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемического инсульта — новые доказательства эффективности. Русск. медиц. журн. 2012; 31: 1552–1554.
14. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. Инсульт. Приложение к Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, 2006; 18: 47–54.
15. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. Фундамент. иссл. 2012; 8 (2): 424–427.
16. Alberts M.J. Secondary prevention of stroke and the expanding role of the neurologist. Cerebrovascular Diseases. 2002; 13 (Suppl 1): 12–16.
17. Amaro S., Cánovas D., Castellanos M. et al. The URICO-ICTUS study, a phase 3 study of combined treatment with uric acid and rtPA administered intravenously in acute ischaemic stroke patients within the first 4.5 h of onset of symptoms. Int J Stroke, 2010; 5(4): 325–328.
18. Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M. et al. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. Ann N Y Acad Sci. 1994; 717: 253–269.
19. Belayev L., Liu Y., Zhao V. et al. Human albumin therapy of acute ischemic stroke: marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window. Stroke, 2001; 32: 553–560.
20. Bernard S.A., Gray T.W., Buist M.D. et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med, 2002; 346: 557–563.
21. Bravata D.M., Ho S.Y., Brass L.M. et al. Long-term mortality in cerebrovascular disease. Stroke. 2003; 34: 699–704.
22. Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem. 2012; 123(2): 217–225.
23. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet. 1997; 349: 1641–1649.

24. Chavez J.C., Hurko O., Barone F.C. et al. Pharmacologic interventions for stroke: looking beyond the thrombolysis time window into the penumbra with biomarkers, not a stopwatch. *Stroke*, 2009; 40 (10): e558–563.
25. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. *Neurology*, 1997; 49 (3): 671–678.
26. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A. et al. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 2001; 57(9): 1595–1602.
27. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 1999; 30 (12): 2592–2597.
28. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J. et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*, 2012; 380: 349–357.
29. Dávalos A., Castillo J., Álvarez-Sabín J. et al. Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke: An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials. *Stroke*, 2002; 33: 2850–2857.
30. De Deyn P.P., Reuck J.D., Deberdt W. et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke*, 1997; 28: 2347–2352.
31. De Georgia M.A., Krieger D. W., Abou-Chebl A. et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology*, 2004; 63: 312–317.
32. Donnan G.A., Davis S. M. Parsons M.W. et al. How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7(7): 400–409.
33. Edaravone Acute Brain Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. *Cerebrovascular Diseases* 2003; 15: 222–229.
34. Feng S., Yang Q., Liu M. et al. Edaravone for acute ischaemic stroke (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. CD007230.
35. Feuerstein G.Z., Chavez J. Translational Medicine for Stroke Drug Discovery: The Pharmaceutical Industry Perspective. *Stroke*, 2009; 40: S121–125.
36. Froehler M.T., Ovbiagele B. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010; 8 (4): 593–603.
37. Furlan A., Higashida R., Wechsler L. et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999; 282: 2003–2011.
38. Ginsberg M.D. Current Status of Neuroprotection for Cerebral Ischemia. Synoptic Overview. *Stroke*, 2009; 40: S111–114.
39. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008; 55 (3): 363–369.
40. Ginsberg M.D., Palesch Y.Y., Hill M.D. et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) part 2: a randomized, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 2013; 12 (11): 1049–1058.
41. Ginsberg M.D., Palesch Y.Y., Martin R.H. et al. The albumin in acute stroke (ALIAS) multicenter clinical trial: safety analysis of part 1 and rationale and design of part 2. *Stroke*, 2011; 42 (1): 119–127.
42. Goas J.Y., Bastard J., Missoune A. Bilan a 90 jours du traitement des accidents vasculaires par la CDP-choline. Symposium International: Paris, 1980.
43. Green A.R., Ashwood T. Free radical trapping as a therapeutic approach to neuroprotection in stroke: experimental and clinical studies with NXY-059 and free radical scavengers. *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders* 2005; 4 (2): 109–118.
44. Green A.R., Odergren T., Ashwood T. Animal models of stroke: do they have value for discovering neuroprotective agents. *Trends Pharmacol Sci*, 2003; 24: 402–408.
45. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
46. Guluma K.Z., Hemmen T.M., Olsen S.E. et al. A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology. *Acad. Emerg. Med*, 2006; 13: 820–827.
47. Heiss W.-D., Brainin M., Bornstein N.M. et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*, 2012; 43: 630–636.
48. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z. et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*, 2010; 41(10): 2265–2270.
49. Hong Z. The clinical efficacy of Cerebrolysin in the treatment of acute ischemic stroke. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis.* 2005; 7: 331–333.
50. Hong Z., Moessler H., Bornstein N. et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of Cerebrolysin in patients with acute ischaemic stroke in Asia-CASTA. *Int J Stroke*, 2009; 4 (5): 406–441.
51. Horn J., de Haan R.J., Vermeulen M., Limburg M. Very early Nimodipine use in stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2001; 32: 461–465.
52. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997; 349: 1569–1581.
53. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: published online January 31, 2013.
54. Kammersgaard L.P., Rasmussen B. H., Jørgensen H.S. et al. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*, 2000; 31: 2251–2256.
55. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. et al. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm*, 2005; 112: 415–428.
56. Lees K.R., Zivin J.A., Ashwood T. et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*, 2006; 354: 588–600.
57. Logallo N., Naess H., Idicula T.T. et al. Serum uric acid: neuroprotection in thrombolysis. The Bergen NORSTROKE study. *BMC Neurol*, 2011; 11: 114.
58. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M. et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006; 367: 1747–1757.
59. Lu M. Assessing combination treatments in acute stroke: preclinical experiences. *Behav Brain Res*, 2005; 162 (2): 165–172.
60. Martínez-Vila E., Sieira P. Current status and perspectives of neuroprotection in ischemic stroke treatment. *Cerebrovasc Dis*, 2001; 11 (Suppl 1): 60–70.
61. Mohr J.P., Orgogozo J.M., Harrison M.J.G. et al. Meta-analysis of oral Nimodipine trials in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 197–203.
62. Muir K.W., Ford I., Reid J.L. et al. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 363: 439–445.
63. Muller W.E., Müller W.E., Eckert G.P. et al. Piracetam: novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry*, 1999; 32: 2–9.



64. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Interventional Management of Stroke III Trial (IMS III). [http://www.ninds.nih.gov/disorders/clinical\\_trials/NCT00359424.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/clinical_trials/NCT00359424.htm). Accessed September 12, 2012.
65. *Nogueira R., Lutsep H.L., Gupta R. et al.* Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularization of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomized trial. *Lancet* 2012; 380: 1231–1240.
66. *O'Collins V.E., Macleod M.R., Donnan G.A. et al.* 1026 experimental treatments in acute stroke. *Ann. Neurol*, 2006; 59: 467–477.
67. *Overgaard K.* The effects of citicoline on acute ischemic stroke: a review. *Journal of Stroke and Cerebrovasc Dis*, 2014; 23 (7): 1764–1769.
68. *Ovbiagele B., Kidwell C.S., Starkman S. et al.* Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*, 2003; 3: 9–20.
69. *Parnetti L., Amenta F., Gallai V.* Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*, 2001; 122: 2041–2055.
70. *Philip M., Benatar M., Fisher M. et al.* Methodological quality of animal studies of neuroprotective agents currently in phase II/III acute ischemic stroke trials. *Stroke*, 2009; 40(2): 577–581.
71. *Ren J.M., Sietsma D., Qiu S. et al.* Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci*, 2007; 25: 25–31.
72. *Saver J., Jahan R., Levy E.I. et al.* Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 380: 1241–1249.
73. *Saver J.L., Starkman S., Eckstein M. et al.* for the FAST-MAG Investigators. Prehospital Use of Magnesium Sulfate as Neuroprotection in Acute Stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 528–536.
74. *Saver J.L., Wilterdink J.* Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2002; 33: 353.
75. *Savitz S.I., Fisher M.* Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol*, 2007; 61(5): 396–402.
76. *Shuaib A., Lees K.R., Lyden P. et al.* NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 562–571.
77. *Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Shamalov N.A. et al.* Results of implementation of intravenous thrombolysis in stroke patients in the Russian Federation in 2009–2010: Data of hospital registry. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31 (suppl 2): 48.
78. *Smith W., Sung G., Saver J. et al.* Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008; 39: 1205–1212.
79. *Smith W., Sung G., Starkman S. et al.* Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005; 36: 1432–1438.
80. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable. Recommendations for standards regarding pre-clinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke*, 1999; 30: 2752–2758.
81. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable II. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable II (STAIR-II). *Stroke*, 2001; 32: 1598–1606.
82. *Sutherland B.A., Papadakis M., Chen R.-L. et al.* Cerebral blood flow alteration in neuroprotection following cerebral ischaemia. *J Physiol*, 2011; 589: 4105–4114.
83. *Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L. et al.* The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2003; 105: 225–232.
84. *Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al.* Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke*, 1988; 19: 211–216.
85. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40: 2761–2768.
86. *Van der Worp H.B., Macleod M. R., Kollmar R.* Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials? *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010; 30 (6): 1079–1093.
87. *Watanabe T., Yuki S., Egawa M., Nishi H.* Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994; 268 (3): 1597–1604.
88. *Winblad B.* Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS. Drug Rev*, 2005; 11: 169–182.
89. *Woessner R., Treib J.* Ischemic or hemorrhagic stroke? Rapid diagnosis improves prognosis for the patient. *MMW Fortschr. Med.* 2002; 144: 24–28.
90. *Wronski R., Tompa P., Hutter-Paier B. et al.* Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca-dependent protease, calpain. *J Neural Transm*, 2000; 107: 145–157.
91. [www.strokecenter.org](http://www.strokecenter.org)
92. *Yamamoto T., Yuki S., Watanabe T. et al.* Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia. *Brain Research* 1997; 762 (1-2): 240–242.
93. *Zhang M.* Efficacy and safety evaluation of edaravone injection in treatment of acute cerebral infarction: a multicenter, double-blind, and randomized controlled clinical trial. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2007; 26 (2): 105–108.
94. *Zhou M., Yang J., He L.* Randomized controlled trial of edaravone injection in the treatment of acute cerebral infarction. *Modern Preventive Medicine* 2007; 34: 966–968.
95. *Ziganshina L.E., Abakumova T., Kuchaeva A.* Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2010 (4): CD007026.

# Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях:

## поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения?

### Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения

М.А. Пирадов, М.М. Танамян, М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

*В статье представлен критический обзор основных нейропротекторных препаратов (пирацетам, цитофлавин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, холина альфосцерат, кортексин, церебролизин, цитиколин, актовегин), применяемых в терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга, с позиций доказательной медицины.*

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, нейропротекция, доказательная медицина.

В первом номере журнала «Анналы клинической и экспериментальной неврологии» за 2015 г. [23] нами был опубликован обзор, посвященный анализу эффективности современных нейропротекторных препаратов у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (НМК). Вместе с тем не менее социально значимыми являются и их последствия, а также хронические формы цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). В первом случае это обусловлено развитием стойкой инвалидизации с потерей трудоспособности у выживших после острого периода инсульта пациентов, а во втором — прогрессирующим развитием когнитивных и двигательных нарушений, а также значительным снижением качества жизни пациентов. Значение хронических ЦВЗ как медико-социальной проблемы растет с каждым годом, что связывают, с одной стороны, с улучшением оказания помощи пациентам в остром периоде инсульта, а также с постарением населения и увеличением в популяции числа лиц с факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [26, 31], основным среди которых является артериальная гипертензия (АГ). По данным на 2007 г., этот диагноз в России имеет 28,6 млн чел., гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) страдает 4,3 млн (распространенность ДЭ — 3%) [11]. В связи с неуклонным ростом числа больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга предотвращение их прогрессирования и улучшение качества жизни таких пациентов — одни из важнейших задач современной ангионеврологии.

Термин «Дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен еще в конце 1950-х гг. сотрудниками Института неврологии АМН Г.А. Максудовым и Е.В. Шмидтом для

обозначения прогрессирующего диффузного поражения головного мозга, обусловленного нарастающим ухудшением кровоснабжения ткани мозга. В последние годы в литературе идет активная дискуссия о целесообразности применения этого термина, прежде всего в связи с его отсутствием в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). ДЭ — группа хронических сосудистых заболеваний головного мозга, развивающихся вследствие перенесенных эпизодов острой церебральной ишемии (в т.ч. и «немых» инфарктов головного мозга), а также медленного прогрессирующего ухудшения кровоснабжения ткани мозга. В МКБ-10 данные состояния классифицируются в рубриках I67.2 («Церебральный атеросклероз»), I67.3 («Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия»), I67.8 («Другие уточненные поражения сосудов головного мозга»), а также I69.4 («Последствия инфаркта мозга»).

Диагноз ДЭ устанавливается при наличии основного сосудистого заболевания (атеросклероз, АГ и др.) и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с субъективными и общемозговыми симптомами (головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, работоспособности и интеллекта). В клинической картине ДЭ наблюдается сочетание когнитивных нарушений, эмоциональных расстройств и очаговой неврологической симптоматики, характер которой определяется преимущественной локализацией изменений вещества мозга и их выраженностью. Прогрессирование неврологических и психических расстройств может быть вызвано устойчивой и длительной недостаточностью мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими с клинической симптоматикой (в виде острых нарушений мозгового кровообращения) или субклиниче-

ски. Одним из наиболее тяжелых проявлений ДЭ является сосудистая деменция [6, 12].

Терапия пациентов с ДЭ складывается из профилактики инсульта, а также препаратов, направленных на улучшение качества жизни пациентов. Учитывая, что основную часть больных с ДЭ составляют люди пожилого и старческого возраста, очевидна необходимость адекватной терапии сопутствующих соматических заболеваний, течение которых существенно влияет на нервно-психический статус. Лечение атеросклероза, АГ, сопутствующих соматических заболеваний должно проводиться совместно с соответствующими специалистами и включать назначение антиагрегантов (у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт, при атеросклерозе с преимущественным поражением брахиоцефальных артерий), непрямых антикоагулянтов (у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт вследствие мерцательной аритмии, в ряде случаев при коагулопатии), гипотензивных препаратов, статинов и др. Указанные препараты назначаются прежде всего с целью первичной или вторичной профилактики ишемических НМК. Обоснованность их использования доказана результатами ряда многоцентровых международных плацебо-контролируемых исследований, а также нашла отражение в европейских [51] и североамериканских [55, 57] рекомендациях по профилактике инсульта. Очевидно, что адекватная профилактика ишемических НМК у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) не только улучшает прогноз жизни больных. Большинство препаратов, назначаемых с целью профилактики инсульта, уменьшая риск развития инфарктов (в т.ч. немых или повторных) головного мозга, оказывают положительное влияние на клинические проявления хронических ЦВЗ, в частности способствуя уменьшению прогрессирования когнитивных и экстрапирамидных расстройств.

Особое место в лечении хронических ЦВЗ занимают нейропротекторные препараты. Как известно, под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, защищающая клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, т.е. предотвращающая, останавливающая или замедляющая повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [48]. Прогрессирующее течение АГ, атеросклероза, особенно у пациентов, перенесших НМК, сопряжено с такого рода процессами, вследствие чего применение препаратов, обладающих нейротрофическими, антиоксидантными и нейрорегенеративными эффектами патогенетически обоснованно при хронических ЦВЗ.

Вместе с тем, как и у пациентов с острыми НМК, существует ряд спорных моментов в отношении доказательной базы назначения данной категории лекарственных средств. С одной стороны, это связано с отсутствием адекватных экспериментальных моделей хронической ишемии головного мозга, воспроизводимых у пациентов с ДЭ. С другой стороны, определенные сложности при разработке клинических исследований нейропротекторных препаратов у пациентов с хроническими ЦВЗ связаны с отсутствием адекватных неврологических шкал и опросников, отражающих степень выраженности неврологической симптоматики (за исключением ряда валидизированных шкал оценки когнитивных нарушений, таких как МоСА-тест, шкала ADAS-Cog и др.). Более того, у значи-

тельной категории пациентов с ДЭ в клинической картине заболевания превалирует субъективная симптоматика, количественная оценка которой также является весьма необъективной (даже при использовании визуальных аналоговых шкал и опросников качества жизни). Тем не менее данная группа лекарственных средств является одной из самых широко назначаемых в реальной клинической практике. Ниже представлен короткий критический обзор наиболее часто используемых препаратов для лечения хронических ЦВЗ, обладающих нейропротективным действием.

### Пирацетам

Обоснованность применения пирацетама при хронической ишемии головного мозга определяется его активным участием в нейрометаболических процессах за счет улучшения утилизации глюкозы и кислорода, и, как следствие, нейротропными и нейропротективными эффектами.

В одном из плацебо-контролируемых клинических исследований, включавшем 109 пациентов с хроническими ЦВЗ с выраженностью симптомов легкой или средней степени, было показано достоверное улучшение в группе пациентов, получавших пирацетам, только лишь по одному из 19 психологических тестов, выбранных для оценки эффекта применения препарата. Данный результат, по мнению авторов, не является подтверждением эффективности терапии пирацетамом [4]. С другой стороны, в ходе проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования 130 пациентов, не менее 2 лет страдающих психоорганическим синдромом в рамках деменций различного типа, в течение 3 мес принимали пирацетам в дозе 4800 мг/сут. Отмечено статистически значимое улучшение на 50% и выше ( $p < 0,001$ ) при оценке когнитивных функций и качества жизни пациентов в группе пациентов, получавших терапию пирацетамом по сравнению с группой плацебо. Степень эффективности препарата не различалась в диагностических подгруппах у больных с сенильной деменцией альцгеймеровского типа и мультиинфарктной деменцией [52].

В открытом многоцентровом исследовании, включившем более 5000 пациентов с хроническими ЦВЗ, пирацетам назначался в дозе 1200 мг/сут в течение 4 нед. Улучшения состояния отмечено у 88% пациентов, при этом наибольший положительный эффект пирацетама отмечен в отношении координации движений, эмоционально-волевой, психической сферы и внимания. Показана хорошая переносимость препарата пациентами [36].

В недавно завершившемся российском мультицентровом исследовании «ФУЭТЕ» было обследовано 189 пациентов с наличием легких и умеренных когнитивных расстройств на фоне артериальной гипертензии или церебрального атеросклероза. В зависимости от вида применяемого лечения все пациенты были разделены на 4 терапевтические группы, получающие проноран, пирацетам, стандартизованный экстракт гинкго билоба, винпоцетин, соответственно в стандартных дозировках в течение 3 мес. На фоне лечения во всех терапевтических группах была отмечена достоверная положительная динамика в виде улучшения показателя опросника Мак-Нейра и среднего показателя МоСА-теста, однако статистически значимого преимущества препарата пирацетам в динамике когнитивных функций пациентов показано не было [41].

## Цитофлавин

Отечественный комплексный препарат цитофлавин является многокомпонентным энергокорректором. В состав цитофлавина входят два метаболита (янтарная кислота и инозин) и два кофермента-витамина – рибофлавин-мононуклеотид (витамин В2) и никотинамид (витамин РР). Компоненты препарата оказывают взаимопотенцирующие метаболитное и энергокорректирующее действие, активируют сукцинатгидразное окисление, увеличивают содержание ГАМК в головном мозге, ингибируют реакции окислительного стресса. Все это в конечном итоге приводит к оптимизации цикла трикарбоновых кислот, способствуя быстрому ресинтезу АТФ и предотвращая прогрессирование постишемического энергодефицита [14].

Эффективность и безопасность препарата были продемонстрированы в нескольких многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях у больных с инсультом и его последствиями [25, 38], а также была показана его эффективность в качестве нейропротектора при кардиохирургических вмешательствах [30].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном на 7 клинических базах Российской Федерации, изучалась эффективность цитофлавина у 300 пациентов с ДЭ II стадии. Препарат вводился 1 раз в сут в/в капельно по 10,0 мл на 400 мл 5% раствора глюкозы в течение 10 дней на фоне базисной (антиагрегантной, антигипертензивной) терапии. Для оценки эффективности терапии исследовалась динамика неврологических симптомов по формализованному клиническому шкалам, проводилось нейропсихологическое исследование, изучались когнитивные вызванные потенциалы Р300. По завершении исследования для оценки уровня плацебо-эффекта врач и пациент независимо выносили общую субъективную оценку эффективности терапии. По субъективной оценке пациентов улучшение отмечалось у 22% больных, эффективность терапии цитофлавином – у 76% пациентов. Через двадцать дней после окончания курса лечения в группе, получавшей цитофлавин, клинический эффект сохранился у 79% пациентов, а в группе плацебо – только у 12%. При анализе клинических данных отмечено, что наиболее заметный лечебный эффект цитофлавина по сравнению с плацебо наблюдался в отношении таких проявлений цереброваскулярной недостаточности, как астенический, цефалгический и кохлеовестибулярный синдромы. На фоне терапии цитофлавином зафиксирована положительная динамика показателей шкалы двигательной активности Тиннети, что свидетельствует о достоверном улучшении функции поддержания равновесия и ходьбы. Положительные эффекты препарата – когнитивно-мнестические функции – были объективизированы при анализе результатов вызванных потенциалов Р300, а также нейропсихологического обследования [37].

Схожее по дизайну многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование З.А. Суслиной и соавт. (2011), включавшее 600 пациентов с ХИМ I, II и III стадий, ставило целью оценить эффективность пероральной терапии цитофлавином у пациентов с ХЦВЗ. В ходе исследования цитофлавин и плацебо применялись по 2 таблетки 2 раза в сут в течение 25 дней на фоне базисной (антиагрегантной, антигипертензивной) терапии. Длительность наблюдения составила 60 сут. Было продемонстрировано, что на фоне приема цитофлавина у больных снижа-

ется выраженность основных жалоб, улучшаются функции поддержания равновесия и ходьбы, уменьшается выраженность как астенического, так и невротического синдромов, улучшаются когнитивные функции. Препарат позитивно влиял на качество сна и все аспекты качества жизни пациентов [32].

## 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат был создан на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, что обеспечило расширение терапевтических возможностей препарата. Действие препарата заключается в антиоксидантном и мембранопротекторном эффектах, которые обеспечиваются ингибированием свободно-радикального окисления липидов клеточных мембран и модулированием синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов организма, повышением содержания полярных фракций липидов и снижением соотношения холестерина/фосфолипиды, модулированием активности ферментов и рецепторных комплексов мембран клеток мозга и крови (эритроцитов и тромбоцитов), а также активацией энергосинтезирующих функций митохондрий. Антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, анксиолитическое действия препарата обуславливают его широкое применение у пациентов с хроническими ЦВЗ.

В ряде клинических исследований, проводимых сотрудниками различных неврологических школ на базе российских центров, был показан положительный эффект терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом (ЭМГПС) пациентов с ХИМ. На фоне применения препарата было продемонстрировано уменьшение выраженности как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики. Наилучший эффект достигнут в психоэмоциональной сфере больных, где следует отметить его дополнительные антидепрессивный и анксиолитический эффекты, и лечения кохлеовестибулярных нарушений.

Так, в клиническом исследовании И.Н. Смирновой и соавт. (2006) [27], включавшем пациентов с хроническими НМК, было показано, что применение ЭМГПС приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии – астенического синдрома, аффективных расстройств и кохлеовестибулярных нарушений. В ходе работы была установлена зависимость клинической эффективности препарата от исходного состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Максимальный терапевтический эффект ЭМГПС наблюдался у больных с изначально повышенным содержанием продуктов ПОЛ и истощенной антиоксидантной защитой, что свидетельствует, с одной стороны, о большой роли окислительного стресса в патогенезе хронических ЦВЗ, а также о том, что биохимической основой терапевтического действия ЭМГПС является его антиоксидантная активность.

В проспективном сравнительном исследовании С.Н. Янишевского (2006) эффективность препарата оценивалась у 142 пациентов 48–80 лет с клиническими проявлениями ХИМ на фоне атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. ЭМГПС назначался дополнительно к базисной терапии в дозе 200 мг/сут в течение первой недели, затем по 500 мг/сут внутрь в течение 7 недель. На фоне

терапии значительно сократились проявления, связанные с недостаточностью кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне, головная боль, вегетативные и психоэмоциональные нарушения, также отмечались снижение уровня раздражительности и повышение работоспособности, увеличение способности к концентрации внимания и улучшение памяти по данным нейропсихологического тестирования пациентов. При анализе динамики неврологических симптомов достоверной динамики за период лечения получено не было. Максимальный эффект отмечался у больных с ДЭ I стадии [40].

Исследование М.М. Танамян и соавт. (2010) [35] было посвящено изучению эффективности ЭМГПС у больных с хронической цереброваскулярной патологией на фоне метаболического синдрома (МС). В задачи исследования наряду с оценкой общеклинического статуса и неврологической симптоматики входило определение динамики показателей инсулинорезистентности, а также состояния эндотелия сосудистой стенки, в т.ч. с определением ее атромбогенных возможностей на фоне лечения препаратом. В исследование были включены 40 пациентов в возрасте от 50 до 70 лет, страдающих ДЭ I–II стадий или имеющих последствия острого НМК ишемического характера с легкой или умеренно выраженной неврологической симптоматикой на фоне МС с нарушениями углеводного обмена. Пациентам назначался ЭМГПС в дозе 500 мг в сут в/в капельно в течение 14 дней с последующим пероральным приемом 375 мг в сут в течение 3 мес. Всем пациентам проводилась базисная терапия с коррекцией факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом вазоактивные, ноотропные, психотропные препараты не назначались. Было продемонстрировано, что применение ЭМГПС сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся проявлений хронических ЦВЗ (прежде всего, цефалгического синдрома и головокружения). Представляют также интерес полученные новые данные, свидетельствующие о том, что применение ЭМГПС в терапии сопутствующего МС способствует уменьшению таких его основных проявлений, как инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия и гипергликемия.

Исследование, проведенное Т.В. Дроздовой и соавт. (2012), включавшее 107 пациентов дневного стационара с ДЭ I–II стадий, показало статистически значимое уменьшение выраженности жалоб на снижение внимания, невротические и астенические проявления, улучшение когнитивных функций, оценивавшихся на основе тестирования по нейропсихологическим шкалам [9].

Положительное влияние ЭМГПС на когнитивные функции у пациентов с хроническими ЦВЗ подтверждается данными И.В. Дамулина (2011): терапия ЭМГПС больных с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) преимущественно сосудистого генеза сопровождается уменьшением выраженности когнитивных и мнестических нарушений, отвлекаемости, нарушений внимания, а также зрительно-моторных расстройств [7].

Эффективность и безопасность применения ЭМГПС и его влияние на динамику неврологических проявлений заболевания, эмоциональный статус и качество жизни у пациентов с ХИМ оценивалось в открытом сравнительном исследовании Е.И. Чукановой и соавт. (2015) [39]. Авторами наблюдались 45 пациентов с ХИМ, получавших ЭМГПС в

дозе 500 мг в/в капельно в течение 14 дней с последующим пероральным приемом по 500 мг в течение 60 дней. Группу сравнения составили 30 больных с ХИМ. Пациентам обеих групп также назначалась базисная терапия, направленная на адекватную коррекцию сосудистых факторов риска. По окончании исследования у пациентов основной группы в сопоставлении с группой сравнения достоверно уменьшилась выраженность нарушений двигательной активности, нормализовался показатель оценки качества жизни (по шкале SF–36), а также отмечалось достоверное улучшение средних показателей оценки когнитивных функций по опроснику MMSE.

### Холина альфосцерат

В настоящее время холина альфосцерат представляется одним из перспективных препаратов для коррекции когнитивных нарушений при дегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях, поскольку нарушение холинергической нейротрансмиссии является ключевым в патогенезе когнитивных расстройств. Нейропротективное действие препарата обусловлено увеличением синтеза ацетилхолина и участием в синтезе фосфатидилхолина.

Эффективность холина альфосцерата при лечении больных с мягкой и умеренной деменцией альцгеймеровского типа доказана рядом международных исследований [57, 58]. Длительный прием препарата не только уменьшает выраженность когнитивных расстройств, но и несколько замедляет прогрессирование заболевания. Эффективность и безопасность применения холина альфосцерата изучена на более чем 1500 больных с ЦВЗ, как с острыми нарушениями мозгового кровообращения [16, 19], так и при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга [2, 18, 28]. Положительный эффект холина альфосцерата у больных хроническими ЦВЗ с когнитивными нарушениями, по-видимому, связан с тем, что при этих заболеваниях также страдают холинергические структуры мозга, имеющие отношение к памяти. Кроме того, у определенной части больных ХИМ наряду с сосудистыми изменениями наблюдается атрофический процесс, т.е. имеется смешанная (сосудистая и атрофическая) деменция, дифференциальная диагностика которой представляет большие трудности. Смешанная деменция (встречающаяся, по данным морфологических исследований, в 15–20% всех случаев деменции) представляет собой картину сосудистого поражения головного мозга, сочетающуюся с характерными для болезни Альцгеймера изменениями (сенильные бляшки, нейрофибриллярные клубки). При подозрении на наличие смешанной (сосудистой и атрофической) деменции назначение холина альфосцерата особенно целесообразно [44].

В исследовании А.С. Калыкова и соавт. вошло 52 больных с хроническими ЦВЗ (26 больных с гипертонической ангиоэнцефалопатией, 15 больных с атеросклеротической ангиоэнцефалопатией, 11 больных со смешанной сосудистой и атрофической деменцией). В соответствии с тяжестью выявляемых когнитивных нарушений больные были практически равномерно распределены на две подгруппы: пациенты с умеренной степенью когнитивных нарушений и больные с более выраженным когнитивным дефектом (легкая деменция). Лечение холина альфосцератом проводилось на фоне стандартной патогенетической терапии (гипотензивные средства, антиагреганты) в течение 3–6 мес в дозе 1200 мг в день. На фоне проведенной терапии состоя-

ние когнитивных функций, оцениваемое по совокупности нейропсихологических тестов, достоверно улучшилось у 37 (71,2%) больных, в т.ч. значительное улучшение отмечено у 25 пациентов, умеренное — у 12 больных [13].

В одном из недавних исследований, включавшем 120 пациентов с легкой или умеренной сосудистой деменцией, сравнивалась эффективность холина альфосцерата и цитиколина, принимаемых в эквивалентных дозировках. В обеих группах было продемонстрировано улучшение когнитивных функций, а также хорошая переносимость препаратов. Однако по некоторым показателям когнитивных функций было отмечено преимущество холина альфосцерата [21].

В настоящее время проводится двойное слепое многоцентровое клиническое исследование ASCOMALVA, целью которого является оценка эффективности комбинации донепезила и холина альфосцерата в сравнении с действием монотерапии донепезилом у пациентов с сочетанием болезни Альцгеймера и ЦВЗ. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о том, что у данной категории пациентов комбинация холина альфосцерата и донепезила лучше влияет на когнитивные функции и показатели ежедневной активности [61].

### **Кортексин**

Кортексин получают из коры головного мозга крупного рогатого скота. Препарат содержит комплекс низкомолекулярных пептидов, обладающих тканеспецифическим действием на кору головного мозга. Механизм его действия связан с регуляцией соотношения тормозных и возбуждающих аминокислот, уровнем серотонина и дофамина. Кроме того, препарат обладает ГАМК-ергическим действием. Кортексин оказывает ноотропное, нейропротективное, антиоксидантное и противосудорожное действие.

Безопасность применения кортексина, а также улучшение степени функционального восстановления через 2 мес после полушарного ишемического инсульта было продемонстрировано Л.В. Стаховской и соавт. (2012) в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании «Эскорт».

В двух рандомизированных несравнительных исследованиях, включавших 120 и 273 пациента соответственно с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга при наличии синдрома умеренных когнитивных расстройств, показано улучшение когнитивных, двигательных и чувствительных функций, координации движений у большинства больных. Эффективность воздействия препарата на когнитивные функции пациентов оценивалась на основе анализа показателей выполнения нейропсихологических тестов и была связана с улучшением нейродинамических и регуляторных когнитивных функций, зрительно-пространственных функций и сенсомоторных реакций. Данные эффекты объясняются повышением функциональных связей на фоне терапии кортексином между лобными и теменными отделами коры больших полушарий и корково-подкорковых взаимосвязей. Положительный эффект препарата также был отмечен при оценке психических функций по шкале MMSE, динамики астенического синдрома и соматовегетативных и эмоциональных проявлений, повседневной жизнедеятельной активности согласно индексу Бартела [1].

Описанные выше механизмы положительного влияния кортексина на когнитивные функции подтверждаются исследованием коллектива Научного центра неврологии с использованием клинико-нейровизуализационных сопоставлений с применением функциональной МРТ [33].

В сравнительном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в РМАПО, было включено 60 пациентов с ДЭ I–II стадий, страдающих легкими когнитивными расстройствами или деменцией легкой степени. Пациенты группы исследования в течение 10 дней в/м получали кортексин в дозе 10 мг. На фоне терапии кортексином получено достоверное улучшение поштуральной устойчивости, улучшение по шкале общего клинического впечатления, когнитивных и зрительно-пространственных функций. Также отмечено положительное влияние препарата на психоэмоциональную сферу и ночной сон пациентов. В группе пациентов, получавших кортексин, отмечено достоверное улучшение качества жизни, оцениваемое по шкале EuroQoL через 1 мес после окончания введения препарата. Кроме того, данное исследование продемонстрировало безопасность применения данного препарата [15].

По результатам всероссийского скрининга эффективности применения кортексина "КАРКаДЭ" у 50 тыс. пациентов с ДЭ, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза, получавших препарат в дозе 10 мг/сут в течение 10 дней, был показан полный регресс очаговой неврологической симптоматики, улучшение когнитивных функций по результатам нейропсихологических тестирований, нормализовалось эмоциональное состояние больных и снизился уровень депрессии [17].

### **Церебролизин**

Смесь низкомолекулярных биологически активных нейропептидов и аминокислот, составляющих препарат, оказывает преимущественно нейротрофическое, нейрогенеративное и нейропротекторное действие. В эксперименте показано NGF-подобное действие церебролизина, увеличение числа дендритов, образование новых синапсов, а также продемонстрировано предотвращение свободнорадикальных процессов, лактатацидоза, повышение эффективности аэробного энергетического метаболизма головного мозга и ряд других воздействий на элементы ишемического каскада [60]. Церебролизин зарегистрирован в ряде стран для лечения болезни Альцгеймера. Указанные факты свидетельствуют о патогенетической обоснованности назначения препарата пациентам с хронической ишемией мозга.

В 2001 г. исследование, проведенное в Научном центре неврологии, показало положительную динамику в концентрации внимания, памяти и мышления у пациентов, принимавших церебролизин в дозе 15 мл/сут в течение 28 дней, и сохранение изменений когнитивного статуса в течение года [3].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании А.В. Guekht et al., проведенном на 242 пациентах с диагнозом сосудистой деменции, было продемонстрировано значимое улучшение в когнитивной и эмоционально-волевой сферах на фоне приема церебролизина в дозе 20 мл/сут (в течение 4 нед с повторным курсом через 2 мес) у пациентов, страдающих сосудистой деменцией легкой или умеренной степени тяжести. Эти положительные эффекты наблюдали на протяжении не менее 6 мес [49].

## Цитиколин

Цитиколин (цераксон) представляет собой мононуклеотид (цитидин-5'-дифосфохолин), состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. В условиях острой и хронической ишемии реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина за счет восстановления активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы  $\text{A}_2$  и участия в синтезе фосфатидилхолина. Кроме того, цитиколин влияет на образование свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличение содержания норадреналина и дофамина в нервной ткани, а также способен ингибировать глутамат-индуцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности [43]. Также еще одним из обсуждаемых механизмов действия цитиколина является возможность положительного влияния препарата на церебральный кровоток [22]. Цитиколин является одним из самых «доказанных» нейропротекторов у пациентов в остром периоде инсульта [8]; вместе с тем перечисленные эффекты препарата делают обоснованным его применение у пациентов с хроническими ЦВЗ.

Первые исследования цитиколина, проведенные в конце XX в., касались пациентов с сосудистой деменцией. Так, R. Lozano et al. (1986) наблюдали 2067 пожилых пациентов, находившихся на лечении в отделениях гериатрической психиатрии, и выявили положительное влияние двухмесячного курса терапии цитиколином на выраженность нейропсихологических симптомов [56]. В исследовании V. Chandra (1992), посвященном оценке эффективности препарата у 146 пациентов с сосудистой деменцией, было продемонстрировано, что терапия цитиколином в дозе 750 мг в сут в/в в течение 2 мес приводила к достоверному улучшению показателей когнитивных функций (оценке по шкале MMSE) по сравнению с плацебо. Более того, эффект от терапии сохранялся через 10 мес после окончания курса лечения [45].

В 2005 г. был опубликован Кокрановский обзор эффективности цитиколина в терапии когнитивных и поведенческих нарушений, обусловленных хронической цереброваскулярной недостаточностью, у пожилых пациентов [47]. В обзор вошли результаты 14 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 1336 пациентов. Средняя доза цитиколина в указанных исследованиях составила 1000 мг/сут, продолжительность лечения – 3 мес. Эффективность лечения оценивалась по тестам на показатели памяти, внимания, поведения. В обзоре продемонстрировано позитивное влияние цитиколина на поведенческие нарушения, а также улучшение памяти. Единственным существенным ограничением данного обзора являлась небольшая продолжительность включенных в него клинических исследований.

В последующие годы исследователи сосредоточились на изучении эффективности препарата у пациентов с УКР и постинсультными когнитивными нарушениями. Так, по данным М.В. Путиловой (2009), уже на начальных этапах проявлений когнитивных нарушений у пациентов с ДЭ применение цитиколина (в дозировке 1000 мг в/м или в/в в течение 10 сут с последующим пероральным приемом в виде раствора для приема внутрь в течение 3 мес) способствует регрессу данных нарушений. Кроме того, препарат положительно влияет на сопутствующие эмоционально-аффективные и поведенческие расстройства в этой группе больных [24].

В 2013 г. опубликованы результаты двух контролируемых исследований, оценивающих влияние препарата на когнитивные функции у пациентов с хроническими ЦВЗ. В плацебо-контролируемом исследовании L. Alvarez-Sabin et al. (2013) приняло участие 347 пожилых пациентов (средний возраст  $67,2 \pm 11,3$  лет), перенесших инсульт и имевших когнитивные нарушения. В группе активного лечения (172 пациента) цитиколин назначался в дозе 2000 мг/сут *per os* в течение 6 мес, далее по 1000 мг/сут еще 6 мес. Критериями эффективности лечения являлись результаты нейропсихологического обследования (батарея тестов на память, внимание, исполнительные (регуляторные) функции, ориентацию во времени), а также оценка клинических исходов по модифицированной шкале Рэнкина через 6 и 12 мес после начала лечения. На фоне длительной терапии цитиколином отмечалось замедление прогрессирования когнитивных расстройств и лучшее функциональное восстановление (по сравнению с плацебо) за счет улучшения внимания, регуляторных функций и ориентации во времени [42].

Исследование IDEALE было посвящено оценке эффективности цитиколина в длительной терапии сосудистых УКР у пожилых пациентов. 349 пациентам с умеренными когнитивными расстройствами преимущественно сосудистого генеза назначался цитиколин (265 больных) в дозе 1000 мг/сут *per os* в течение 9 мес или плацебо (84 пациента). Терапия цитиколином не влияла на показатели функциональной повседневной деятельности по сравнению с плацебо. Вместе с тем на фоне лечения цитиколином отмечалась положительная динамика когнитивных функций при их оценке по шкале MMSE (улучшение через 9 мес в среднем на 0,5 балла) в группе плацебо отмечалось прогрессирование когнитивных нарушений (через 9 мес отмечалось ухудшение в среднем на 1,9 балла) ( $p=0,0001$ ). Таким образом, длительная терапия цитиколином сопряжена со снижением темпов прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с сосудистыми УКР [46].

## Актовегин

Актовегин представляет собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом диализа и ультрафильтрации из крови телят. В его состав входят аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, олигосахариды, гликолипиды, обуславливающие биологическую активность и терапевтический эффект данного препарата. В условиях хронической ишемии головного мозга актовегин увеличивает энергетический обмен в клетках путем усиления потребления и утилизации глюкозы и кислорода, поддерживая, таким образом, церебральный метаболизм на должном уровне. Способность актовегина улучшать когнитивные функции при сосудистых заболеваниях была показана в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых отмечено достоверное улучшение таких когнитивных функций, как память, внимание, скорость мышления.

В 1990-х гг. было выполнено несколько рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности препарата в гериатрической практике у пациентов со смешанной деменцией. Так, в проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании W.M. Hergmann et al. эффективность пероральной терапии актовегином (в дозе 1200 мг в сут на протяжении 12 нед), а также хорошая ее переносимость продемонстрирована на выборке из 200 пациентов со смешанной деменцией

(с легкой и умеренной выраженностью когнитивных нарушений) в возрасте 54 лет и старше. Актовегин оказался эффективнее плацебо при оценке по шкалам общего клинического впечатления, краткому синдромальному тесту, а также Нюрнбергской гериатрической шкале [53]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании S. Kanowski et al. оценивали эффективность актовегина (в дозировке 2000 мг в/в капельно в течение 4 нед) у 60 пожилых пациентов: 58% из включенных в исследование пациентов имели смешанную деменцию, 42% – сенильную деменцию с депрессией и параноидальными симптомами от легкой до средней степени выраженности со смешанной деменцией. Актовегин оказался эффективнее плацебо в достижении как первичных (шкала общего клинического впечатления) и гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz), так и вторичных конечных точек (краткий синдромальный тест) [54].

Несколько проспективных исследований актовегина у пациентов с УКР выполнено на базе различных центров в нашей стране. Так, эффективность терапии актовегином у пациентов с сосудистыми УКР оценивалась в проспективном открытом неконтролируемом исследовании С.И. Гавриловой и соавт. (2009). В исследование было включено 30 больных в возрасте 53–84 лет. Препарат назначался в дозе 200 мг в/м в течение 28 дней. Актовегин достоверно улучшал показатели когнитивных тестов по окончании терапии (в сравнении с исходными), демонстрируя стойкий терапевтический эффект через 28 дней после окончания лечения [5]. В проспективном открытом неконтролируемом исследовании О.Д. Остроумовой (2012) проводилась оценка эффективности терапии актовегином у пациентов с артериальной гипертензией и УКР. Ключевым тестом, по которому проводилась оценка когнитивных функций, являлся тест на объем отсроченной слухоречевой памяти. На фоне терапии актовегином, назначаемым по схеме 2000 мг в сут в/в капельно в течение 7 дней, далее по 1200 мг per os в течение 11 нед, было отмечено достоверное увеличение числа пациентов с нормальными показателями данного теста с 66,7% до 93,9% и 78,8% через 3 и 6 мес соответственно ( $p < 0,001$  по сравнению с исходным) [20]. Наконец, эффективность терапии актовегином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с когнитивными нарушениями оценивалась в проспективном открытом контролируемом исследовании В.В. Захаровым [10]. 60 пациентов (средний возраст – 62,8 года) с СД2 были разделены на 2 группы по 30 чел.: в первую группу вошли больные без артериальной гипертензии, ИБС, атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, во вторую – пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы: получавших актовегин в таблетках в дозе 1200 мг в сут и контрольную. Всем пациентам проводилось углубленное нейропсихологическое обследование (батарея нейропсихологических тестов на память, внимание, оценка психомоторных функций, речевой активности, тест рисования часов, MMSE и др.) при включении в исследование и по окончании курса лечения, который составил 3 мес. Продemonстрировано, что терапия актовегином в указанной дозировке достоверно улучшала показатели произвольного внимания у пациентов с СД2 без выраженной сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В то же время у пациентов с СД2 в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями актовегин достоверно улучшал показатели кратковременной памяти по сравнению с группой контроля.

Большой интерес представляет проведенное в Научном центре неврологии клиничко-нейровизуализационное исследование у 44 пациентов в возрасте от 48 до 75 лет с различными проявлениями хронических ЦВЗ. В рамках клинической части работы оценивались психоэмоциональное состояние (по шкалам депрессии и астенизации) и когнитивные функции по результатам психометрических тестов до и после 14-дневного курса внутривенного капельного лечения актовегином. Объективизация субъективных жалоб пациентов, а также выраженности неврологической симптоматики проводилась с использованием балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома. В нейровизуализационной части исследования пациентам предлагалось выполнить ряд мнестических заданий, адресованных к зрительной памяти, во время проведения которых проводилась функциональная МРТ (фМРТ) с целью выявления очагов максимальной активности определенных зон головного мозга (в зависимости от характера предъявляемого материала). Методом случайной выборки пациенты были разделены на две группы, в первой из которых препарат назначался в дозе 1000 мг/сут, пациентам второй группы – в дозе 160 мг/сут. Все пациенты получали базисную терапию (вторичная профилактика ишемических ЦВЗ), исключалось назначение вазоактивных и ноотропных препаратов. На фоне общего положительного эффекта препарата (в 76,2% случаев – уменьшение выраженности эмоциональной лабильности, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, головной боли, головокружения) наиболее благоприятное клиническое действие отмечено у пациентов первой группы. Нейропсихологическое исследование обнаружило, что в группе пациентов, получавших актовегин в дозе 1000 мг/сут, несмотря на изначально худшие показатели, отмечено более выраженное и значимое улучшение функций внимания как в звене усвоения информации, так и в звене перераспределения внимания между отдельными пунктами выполняемого задания, положительное влияние на объем зрительного запечатления, а также увеличение продуктивности мнестической деятельности. Высокие дозировки актовегина достоверно улучшали суммарные показатели когнитивных функций. Проведенная до и после двухнедельного курса лечения актовегином фМРТ головного мозга выявила увеличение зон функциональной активности мозга после лечения актовегином у преобладающего большинства обследованных пациентов с хроническими ЦВЗ. Продemonстрировано преимущественное увеличение активации гиппокампальных зон мозга, ответственных за улучшение мнестических когнитивных функций. Выявлено, что использование дозировки 1000 мг/сут было сопряжено с достоверно большим увеличением зон активации и силы сигнала, чем при дозе 160 мг/сут. Таким образом, в работе продemonстрировано значимое модулирующее, дозозависимое действие актовегина на выраженность субъективной и объективной неврологической симптоматики у пациентов с ХИМ, положительное влияние препарата на когнитивные параметры, улучшение функций памяти и внимания, верифицируемые изменениями при проведении фМРТ в виде увеличения зон активации нейрональной активности мозга [34].

Особого внимания заслуживает международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах ARTEMIDA, посвященное оценке эффективности и безопасности актовегина в симптоматической терапии постинсультных когнитивных расстройств. Следует под-



черкнуть, что данное исследование в настоящее время является единственным крупным рандомизированным исследованием по терапии постинсультных когнитивных расстройств, методология которого соответствует современным международным требованиям в рамках доказательной медицины. Результаты исследования были впервые представлены на 1-м конгрессе Европейской Академии неврологии (EAN) в Берлине (20–23 июня 2015 г.). В исследование было рандомизировано 503 пациента из 36 центров России, Беларуси, Казахстана. Основными критериями включения были: возраст пациентов 60 лет и старше; ишемический инсульт, подтвержденный данными нейровизуализации, с выраженностью неврологических нарушений 3–18 баллов по шкале NIHSS; наличие когнитивных расстройств, подтвержденных тестом MoCA в 25 баллов и менее, а также способность выполнить нейropsychологические тесты. Основными критериями исключения из исследования были: наличие в анамнезе деменции, депрессии или психотических эпизодов; кардиоэмболический инсульт; подозрение на церебральный васкулит; инсульт вследствие травмы или как осложнение реваскуляризации, ангиографии; проведение тромболитической, каротидной ангиографии, ангио- или нейрохирургического вмешательства в связи с настоящим инсультом; наличие тяжелой сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, а также непереносимость препарата актовегин [50]. Пациенты были рандомизированы в первые 7 сут инсульта в группу активного лечения, где актовегин назначался в дозе 2000 мг в/в капельно в течение 3 нед с последующим пероральным приемом в дозе 1200 мг в сут в течение 21 нед, или плацебо. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение последующих 6 мес. Согласно доложенным на 1-м конгрессе EAN результатам, в иссле-

довании получена статистически достоверная разница по первичной конечной точке – изменению по шкале ADAS-Cog<sup>+</sup> через 6 мес после лечения в группе актовегина по сравнению с плацебо, что свидетельствует об эффективности препарата в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с инсультом. Основные результаты исследования ожидаются к публикации в 2016 г.

### Заключение

Суммируя современные данные в отношении применения нейропротекторов в лечении хронических ЦВЗ, следует отметить, что на настоящий момент накоплен значительный опыт использования различных по механизму действия препаратов у пациентов с ХИМ (как начальных форм недостаточности кровоснабжения мозга, так и умеренных когнитивных расстройств и сосудистой деменции), большинство из которых проводилось на базе отечественных лечебно-профилактических учреждений специалистами ведущих неврологических школ. Основными современными тенденциями использования нейропротективных препаратов являются применение значительно более высоких доз, а также длительный (до полугода) прием лекарственных средств на фоне адекватной базисной терапии основного сосудистого заболевания. Вероятно, именно это является условием не только субъективного улучшения пациентов (во многом обусловленного эффектом плацебо, а также положительным влиянием от пребывания пациента в стационаре под наблюдением и ежедневными беседами с лечащим врачом), но и объективного положительного эффекта, верифицируемого с помощью современных нейropsychологических шкал и методов нейровизуализации (прежде всего, функциональной МРТ).

### Список литературы

1. Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Зайцев К.А., Бойко А.Н. Нейропротекторы в комплексной терапии больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в условиях кабинета клинической нейропсихологии ЦАО Москвы. Русский медицинский журнал. 2009; 11: 784–788.
2. Батышева Т.Т., Нестерова О.С., Отческая О.В. и др. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. Трудный пациент. 2009; 7 (4–5): 10–12.
3. Верецагин Н.В., Суслина З.А., Тимербаева С.Л. и др. Церебролизин в лечении когнитивных расстройств при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Лечение нервных болезней 2001; 1: 15–18.
4. Воробьев П.А., Безмельницкая Л.Ю., Краснова Л.С., Холвяна М.А. Оценка медицинской технологии применения лекарственных препаратов с ноотропным и психостимулирующим действием: кортексин, пирацетам, цитиколин, церебролизин. Материалы сайта <http://www.rspog.ru>.
5. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Михайлова Н.М. и др. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. Психиатрия 2009; 1: 37–50.
6. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997.
7. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга: некоторые аспекты диагностики и терапии. Фарматека, 2011; 19: 30–35.
8. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения. Русский медицинский журнал, 2013; 30: 1540–1542.
9. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека, 2012; 14: 97–103.
10. Захаров В.В. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. Неврологический журнал 2008; 5: 39–43.
11. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат), 2007.
12. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
13. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Возможности холинергической терапии больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга. Атмосфера. Нервные болезни, 2006; 2: 24–26.
14. Коваленко А.Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксигидро-N-(N-метиламино)-D-глюцитолола: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2005.
15. Левин О.С., Сагова М.М. Кортексин в лечении дисциркуляторной энцефалопатии. Материалы сайта <http://mfvt.ru>.
16. Маслова Н.Н., Пыпина А.М. Опыт применения церетона при ишемическом инсульте. Материалы сайта <http://www.sotex.ru>.

17. *Машин В.В., Белова Л.А., Чапланова О.И. и др.* Открытое клиническое исследование препарата кортексин при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2014; 9: 49–52.
18. *Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Дунин Д.Н., Богданов Э.И.* Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатией. Русский медицинский журнал, 2009; 17 (5): 382–387.
19. *Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и др.* Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клинич. и эксперим. неврологии, 2010; 1: 20–28.
20. *Остроумова О.Д.* Коррекция когнитивных нарушений Актотевгином у больных гипертонической болезнью. Мед. алфавит. 2012; 4: 4–8.
21. *Парфенов В.А.* Сосудистые когнитивные расстройства. Нервные болезни. 2013; 2: 3–8.
22. *Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В.* Применение цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. Анналы клинич. и эксперим. неврологии, 2012; 3: 31–36.
23. *Пирадов М.А., Танашиян М.М., Домашенко М.А. и др.* Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. Анналы клинич. и эксперим. неврологии. 2015; 9 (1): 41–51.
24. *Путилина М.В.* Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. Русский медицинский журнал, 200; 17(4): 261–267.
25. *Румянцева С.А., Силина Е.В.* Энергокоррекция и качество жизни при хронической ишемии мозга. М: Медицинская книга, 2007.
26. *Скворцова В.И., Чазова Е.И., Стаховская Л.В.* Вторичная профилактика инсульта. — М.: ПАГРИ, 2002.
27. *Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашиян М.М., Суслина З.А.* Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2006; 1: 33–36.
28. *Соловьева А.В., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Брянцева М.В.* Изучение эффективности препарата Церетон в лечении больных пожилого возраста, страдающих хронической ишемией головного мозга. Русский медицинский журнал, 2009; 17(23): 1522–1525.
29. *Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н. и др.* Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2012; 1 (37): 238–244.
30. *Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А. и др.* Нейропротекция в кардиохирургии. Анналы клинич. и эксперим. неврологии 2009; 3 (1): 4–8.
31. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верецагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
32. *Суслина З.А., Румянцева С.Л., Танашиян М.М. и др.* Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 3: 25–30.
33. *Танашиян М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А. и др.* Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Вестник Российской военно-медицинской академии, 2011; 3 (35): 181–187.
34. *Танашиян М.М., Бархатов Д.Ю., Родионова Ю.В., Коновалов Р.Н.* Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Атмосфера. Нервные болезни, 2010; 2: 7–12.
35. *Танашиян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В.* Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 11: 21–26.
36. *Федин А.И.* Пирацетам в лечении инсульта и когнитивных расстройств. Атмосфера. Нервные болезни, 2006; 4: 22–28.
37. *Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др.* Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). Врач. 2006; 13: 52–58.
38. *Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др.* Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование). Вестн Спб ГМА им. И.И. Мечникова 2005; 1: 13–19.
39. *Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И.* Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2015; 2: 71–74.
40. *Янишевский С.Н.* Опыт применения препарата «Мексидол» в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахиоцефальных сосудов. Бюлл. эксперим. биол. мед. 2006. Приложение 1: 159–163.
41. *Яхно Н.Н., Захаров В.В., Стрелюнская Е.Я. и др.* Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (по данным российского мультицентрового исследования «ФУЭТЕ»). Неврологический журнал 2012; 4: 49–55.
42. *Alvarez-Sabin L, Ortega G., Jacas C. et al.* Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. Cerebrovasc Dis 2013; 35 (2): 146–154.
43. *Bustamante A., Giralt D., Garcia-Bonilla L. et al.* Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem. 2012; 123 (2): 217–225.
44. Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia. 2nd ed. / Ed. by J. O'Brien et al. London, 2004.
45. *Chandra B.* Treatment of multi-infarct dementia with citicholine. J Stroke Cerebrovasc Dis 1992; 2: 232–233.
46. *Cotroneo A.M., Castagna A., Putignano P. et al.* Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clin Interv Aging 2013; 8: 131–137.
47. *Fioravanti M., Yanagi M.* Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD000269.
48. *Ginsberg M.D.* Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. Neuropharmacology. 2008; 55(3): 363–369.
49. *Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I.* Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011; 20 (4): 310–318.
50. *Guekht A., Skoog I., Korczyn A.D. et al.* A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2013; 3: 459–467.
51. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008/2009. Материалы сайта <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
52. *Herrmann W.M., Stephan K.* Moving from the question of efficacy to the question of therapeutic relevance: an exploratory reanalysis of a controlled clinical study of 130 inpatients with dementia syndrome taking piracetam Int. Psychogeriatr. 1992; 4(1): 25–44
53. *Herrmann W.M., Stephan K., Kuntz G.* Efficacy and tolerability of orally administered Actovegin in 200 elderly outpatients with mild to moderate dementia syndrome. Unpublished study, 1996. Zurich, Nycomed Arzneimittel GmbH.
54. *Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al.* Confirmed clinical effi-

cacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 125–133.

55. *Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack.

A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45 (7): 2160–2236.

56. *Lozano R., Fernandez M.V., Balague A.* Alteraciones neuropsiquicas del anciano: evolucion tras la administracion de CDP-colina (citicolina). *MedClin (Barc)* 1986; 87 (Supl 1): S30–S33.

57. *Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al.* Guidelines for the primary prevention of stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45 (12): 3754–3832.

58. *Moreno M.* Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003; 25(1); 178–193.

59. *Parnetti L., Abate G., Bartorelli L. et al.* Alpha Glyceryl-Phosphorylcholine in dementia. *Drugs Aging*, 1993; 3: 159–164.

60. *Tatebayashi Y., Lee M.H., Li L. et al.* The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2003; 105: 225–232.

61. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42 Suppl 3: S281–S288.

**В.П. Михин\***

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней № 2, г. Курск

# ЦИТОПРОТЕКЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ: ДОСТИГНУТЫЕ УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ. ЧАСТЬ 1

**Резюме**

Статья посвящена новому направлению в медикаментозном лечении ИБС и АГ — применению цитопротективных и антиоксидантных средств. Рассматриваются внутриклеточные механизмы развития гипоксии и ишемии тканей, окислительного стресса, возможные пути коррекции этих процессов. Приведена классификация цитопротекторов, подробно рассмотрены их механизмы действия, показания, результаты их применения при различных формах ИБС и АГ, а также других состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом и дисфункцией сосудистого эндотелия.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, цитопротекторы, антиоксиданты, дисфункция сосудистого эндотелия.

**Abstract**

The article is devoted to a new direction in medical treatment of ischemic heart disease and arterial hypertension — the use of cytoprotective and antioxidant agents. The intracellular mechanisms of development of hypoxia and ischemia, fabrics, oxidative stress, possible ways of correction of these processes are discussed. Classification of cytoprotectors considered their mechanisms of action, indications, results of their application in various forms of ischemic heart disease and arterial hypertension, and other conditions involving oxidative stress and vascular dysfunction of endothelium are given.

**Key words:** ischemic heart disease, arterial hypertension, cytoprotectors, antioxidants.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия, СРО — свободнорадикальное окисление, ЖК — жирные кислоты, СЖК — свободные ЖК.

Реализация приоритетных национальных программ по здравоохранению в Российской Федерации привела к некоторому уменьшению за последние годы смертности в России от сердечно-сосудистых заболеваний, однако она ещё превышает соответствующие показатели развитых стран Европы и Северной Америки [32], а дебют сердечно-сосудистой патологии у россиян наблюдается в более молодом возрасте [34, 35].

Основными причинами смерти при сердечно-сосудистой патологии служат ИБС (68%) и инсульт (27%) на фоне АГ, и даже адекватной терапии (59% случаев) нередко бывает недостаточно [8, 32, 34].

Несмотря на успехи в лечении ИБС, обусловленных внедрением ангиопластики, использованием эффективных гиполипидемических средств, фибринолитиков, появлением высокотехнологичных методов неоангиогенеза, традиционная антиангинальная терапия коронарного атеросклероза остаётся основополагающей в арсенале терапевтов и кардиологов.

## ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

При ишемии миокарда развивается динамический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его реальным обеспечением, что ведёт к гипоксии миокарда, сопровождающейся двумя кардинальными патологическими нарушениями внутриклеточного метаболизма: снижением продукции основного энергетического субстрата клетки — молекул АТФ и активацией процессов СРО, ведущих к угнетению функциональной активности кардиомиоцитов и непосредственному разрушению клеточных структур.

Активация СРО обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом природных антиоксидантов, наличием дислипидемии, при которых содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды (липопротеиды низкой и очень низкой плотности, триглицериды) служат лёгким субстратом для перекисного окисления. Перекисно модифицированные липопротеи-

\* Контакты. E-mail: mikhinvp@yandex.ru. Телефон: (4712) 52-98-66

ды обладают значительно большей атерогенной активностью, увеличивают накопление холестерина в стенке артерий и ускоряют прогрессирование атеросклероза [3, 10, 22].

При гипоксии (ишемии) миокарда окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов нарушаются, в результате чего накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, недоокисленные ЖК, легко подверженные перекисному окислению с образованием свободных радикалов, угнетающих систему антиоксидантной защиты организма.

Создаётся парадоксальная ситуация: уменьшение поступления кислорода в клетку приводит к увеличению активных кислородных радикалов, окисляющих и разрушающих клеточные структуры, инактивирующие клеточные ферменты.

После каждого эпизода транзиторной ишемии следует реперфузия миокарда (частичное восстановление кровотока за счёт коллатералей, применения антиангинальных средств или реканализации при ангиопластике и др.), которая сопровождается активацией (в сотни раз) свободнорадикальных процессов за счёт лавинообразного перекисного окисления скопившихся в большом количестве недоокисленных промежуточных метаболитов энергетической цепи, прежде всего недоокисленных ЖК [19, 21]. Продукты деградации перекисей повышают свёртываемость крови, увеличивают её вязкость, агрегацию и адгезию форменных элементов крови.

Высокая концентрация пероксидов ускоряет распад оксида азота (NO) — ключевого вазорелаксирующего фактора, синтезируемого сосудистым эндотелием, с образованием пероксинитрита — крайне цитотоксического соединения. Ускоренный распад эндотелиального NO стимулирует ангиоспазм, а окисление экзогенного NO (из потребляемых больным нитропрепаратов) уменьшает их терапевтическую эффективность [25].

Свободные радикалы модифицируют NO-рецепторы эндотелия, уменьшая их чувствительность, снижают активность эндотелиальной NO-синтазы, инициируют аритмогенный эффект, повреждают кардиомиоциты, способствуют расширению зоны некроза [9, 14].

Активация свободнорадикальных процессов при АГ усугубляет дисфункцию сосудистого эндотелия, снижает эффективность большинства гипотензивных средств, реализующих свои вазодилатирующие свойства через рецепторную систему эндотелия и NO [4, 8].

В основе формирования клинической картины и морфофункциональных изменений миокарда при острых и хронических формах ИБС лежат нарушения энергетического внутриклеточного обмена и накопление высокоактивных цитотоксичных свободных радикалов кислорода (перекисей), обусловленные гипоксией миокарда.

Поэтому основу медикаментозной терапии при ИБС составляют антиангинальные (вазоактивные) средства (нитраты, антагонисты кальция) либо препараты, защищающие миокард от адренергических воздействий ( $\beta$ -адреноблокаторы), снижающих потребность миокарда в кислороде путём уменьшения ЧСС.

Несмотря на совершенствование фармакодинамических и фармакокинетических свойств используемых в настоящее время антиангинальных средств (в том числе блокатора  $\beta_1$ -рецепторов ивабрадина), перспективы существенного прорыва в лечении ИБС посредством вышеуказанных гемодинамически активных препаратов остаются весьма призрачными, т.к. появление принципиально новых по механизму действия антиангинальных средств представляется делом будущего.

## МИОКАРДИАЛЬНАЯ ЦИТОПРОТЕКЦИЯ

В этой связи особый интерес представляет новое направление в лечении ИБС — миокардиальная цитопротекция. В основе действия современных цитопротекторов лежит их свойство увеличивать способность миокарда переносить ишемию, сохранять жизнеспособность тканей в условиях ишемии, не теряя или быстро восстанавливая её функциональную активность.

Основными направлениями миокардиальной цитопротекции служат:

- 1) улучшение энергообеспечения ишемизированной ткани путём оптимизации образования и расходования энергии (АТФ);
- 2) снижение интенсивности свободнорадикальных процессов и инактивация свободных активных радикалов кислорода, образующихся в процессе окислительного стресса.
- 3) оптимизация внутриклеточного энергообмена за счёт уменьшения потребности клетки в кислороде при сохранении или активации синтеза АТФ, используя менее кислородоёмкие метаболические процессы, включая:
  - непосредственное введение в клетку с последующим транспортом в митохондрию молекул АТФ

<sup>1</sup> Окисление глюкозы в метаболической цепи синтеза АТФ требует на одну молекулу АТФ на 35–40% кислорода меньше, чем при окислении ЖК, при этом экономия кислорода в этом случае создаётся не только за счёт особенностей метаболического цикла окисления глюкозы (до 20%), но и за счёт отсутствия необходимости поступления ЖК в митохондрию (около 15–20%), активный транспорт которых требует АТФ, дефицитной в условиях гипоксии.

либо промежуточных продуктов окисления глюкозы или ЖК;

- стимуляция образования АТФ за счёт анаэробного гликолиза;
- переключение энергетических аэробных цепей синтеза АТФ на кислородсберегающие процессы<sup>1</sup>.

Основной причиной нарушения функции клетки и её гибели при острой либо хронической ишемии является гипоксия, связанная с нарушением оксигенации ткани, обусловленной хроническим или острым нарушением артериального кровотока вследствие стенозирования либо тромбирования сосуда.

Нарушения внутриклеточного энергообмена связаны именно с недостаточностью кислорода, а не с дефицитом субстрата окисления — глюкозы, СЖК, в достаточном количестве присутствующих в клетке.

Проведённые в 60–80-е гг. XX в. работы показали, что введение различными путями в ишемизированную ткань глюкозы фактически не влияло на её выживаемость, в то время как оксигенация приводила к существенному улучшению её состояния.

История создания кардиопротективных препаратов насчитывает несколько десятилетий. На первых порах попытки цитопротекции, направленные на увеличение жизнеспособности миокарда в условиях ишемии, сводились к применению энергоёмких субстратов, занимающих промежуточное положение в цикле окисления глюкозы и потому требующих меньше кислорода для своего окисления и получения АТФ.

Проводились попытки непосредственного введения в кровоток молекул АТФ (трифосадеин) и их предшественников (инозин-рибозин, АМФ — аденозинмонофосфат) или других соединений, имеющих макроэргические фосфорорганические связи (фосфокреатин). Однако клинические исследования подтвердили бесперспективность такого пути цитопротекции в связи с невозможностью доставки достаточного объёма энергоёмких субстратов в митохондрии клеток, требующих введения огромных доз таких препаратов.

Так называемые «метаболические средства», витаминно-аминокислотные комплексы (содержат L-карнитин, лизин, витамины В<sub>6</sub>, В<sub>1</sub> и др.) не дали ощутимых результатов при клиническом применении, а тиотриазолин, кверцетин не получили достоверной доказательной базы своей эффективности [4, 7]. Малоизученным и не имеющим в настоящее время статуса лекарственного средства является цитохром С (один из компонентов дыхательной цитохромной цепи, способствует интенсификации транспорта протонов и электронов к цитохромоксидазе в дыхательной цепи при синтезе АТФ, что не сопровождается улучшением синтеза АТФ [35]).

Безуспешными оказались попытки активации внутриклеточного анаэробного гликолиза, в связи с малой энергоотдачей этого процесса [22, 27]. Учитывая особенности метаболических изменений в ишемизированной ткани, оптимальный цитопротектор должен обладать как энергооптимизирующими (кислородсберегающими), так и антиоксидантными свойствами, позволяющими корректировать ключевые патогенетические звенья морфофункциональных нарушений миокарда при ишемии [18, 19].

К сожалению, до настоящего времени не существует единой классификации кардиоцитопротекторов, и их систематизация в большинстве фармакологических изданий сводится лишь к последовательному изложению [15, 16]. Предпринимались попытки разделять указанные средства по химическому составу, но из-за их значительного разнообразия такое разделение не нашло применения на практике. Ряд авторов разделяет цитопротекторы по их действию на клеточный метаболизм, что вполне обосновано [26]:

- торможение окисления СЖК (триметазидин, ранолазин);
- усиление поступления глюкозы в миокард (раствор глюкоза – натрий – инсулин);
- стимуляция окисления глюкозы (L-карнитин);
- восполнение запасов макроэргов (фосфокреатин);
- улучшение трансмиокардиального транспорта NAD<sup>+</sup>/NADH (аминокислоты);
- открытие K<sup>+</sup>-АТФ-каналов (никорандил).

Однако в этом случае в одну систематизацию попадают как медицинские препараты, так и БАДы, отдельные химические соединения или комплексы аминокислот, не имеющие статуса лекарственного препарата. Учитывая имеющийся на сегодняшний день уровень знаний в области биохимии и патофизиологии клетки, развитие технологий синтеза органических соединений и возможности фармацевтической промышленности, нам представляется, что классификация современных кардиоцитопротекторов может выглядеть следующим образом.

**Классификация кардиоцитопротекторов по локализации фармакологического эффекта (принята на VII Конгрессе Российского научного медицинского общества терапевтов, Москва, 23–25 ноября 2012 г.)**

**I. Внутримитохондриальные цитопротекторы.**

- 1.1. Торможение окисления ЖК:
  - подавление β-окисления ЖК (триметазидин, ранолазин);
  - подавление транспорта ЖК в митохондрии (мельдоний — Миддронат).
- 1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина — Мексикор).
- 1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q10).

**II. Транспорт энергетического субстрата в митохондрии — фосфокреатин, глюкозо-инсулиновая смесь (малоэффективна), янтарная кислота.**

**III. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиотриазолин) — мало разработаны и мало эффективны.**

**IV. Антиоксиданты (эмоксипин, митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами [24]).**

## ВЫБОР ЦИТОПРОТЕКТОРА

Несмотря на достаточно объёмный перечень средств, которые по формальным признакам можно отнести к соединениям, созданным для повышения переносимости клеткой острой или хронической ишемии, в настоящее время реальными, действенными противоишемическими средствами, чьи эффекты получили многократное экспериментальное и клиническое подтверждение, остаются препараты, оказывающие прямое воздействие на поддержание в условиях ишемии синтеза АТФ за счёт уменьшения потребности в кислороде. Большинство этих препаратов обладают определённой антиоксидантной активностью, что позволяет им ограничивать проявления окислительного стресса при ишемии.

В норме кардиомиоциты получают АТФ за счёт расщепления ацетил-КоА (аКоА) в цикле Кребса (рис. 1), где основными источниками энергии выступают глюкоза и СЖК. При достаточной оксигенации в условиях адекватного кровоснабжения большая часть (около 60–80%) аКоА образуется за счёт окисления СЖК, а остальные 20–40% — за счёт окисления глюкозы (гликолиза) или лактата, поступающих в клетку из крови.

В итоге аКоА, окисление которого в цикле Кребса до двуокиси углерода служит основным источником АТФ, может образовываться как за счёт окисления глюкозы, так и СЖК. Образование аКоА из СЖК про-

исходит в митохондриях за счёт их  $\beta$ -окисления. Такой путь энергообразования в условиях адекватной оксигенации оптимален, т.к. в результате образуется большое количество аКоА и, соответственно, молекул АТФ, но кислородозатратен, поскольку транспорт в митохондрии и окисление СЖК требует энергозатрат АТФ.

Синтез АТФ за счёт окисления глюкозы менее производителен, но более экономичен с точки зрения потребности в кислороде (на 35–40% менее кислородозатратен в пересчёте на одну молекулу АТФ).

В условиях достаточной оксигенации эти два альтернативных пути энергообразования находятся в состоянии динамического равновесия, при этом жирнокислотный путь является основным, а гликолизный — дополнительным, способным более оперативно и менее энергозатратно среагировать на внезапно возникшие потребности кардиомиоцитов в АТФ.

В условиях гипоксии развивается угнетение процессов митохондриального окисления, подавляется активность НАД-зависимых оксидаз (дегидрогеназ) цикла Кребса, ФАД-зависимой сукцинатоксидазы, что ведёт к угнетению фосфорилирования и вызывает нарастающий дефицит АТФ [3, 7, 18], сопровождающийся ацидозом в связи с ингибированием недоокисленными ЖК катаболизма лактата. Угнетаются все энергозависимые процессы клетки с нарушением структурной целостности мембран [10].



Рисунок 1. Точки приложения основных митохондриальных цитопротекторов

Большинство используемых в настоящее время кардиопротекторов (триметазидин, ранолазин, Милдронат) разными путями блокируют  $\beta$ -окисление ЖК в митохондриях и на альтернативной основе стимулируют окисление глюкозы.

Триметазидин блокирует  $\beta$ -окисление ЖК в митохондриях за счёт ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы, что стимулирует окисления глюкозы. Препарат снижает продукцию протонов и ограничивает внутриклеточное накопление  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , ускоряет обновление мембранных фосфолипидов, что определяет его мембранстабилизирующие свойства. Аналогичным действием обладает ранолазин, относящийся к неспецифическим блокаторам  $\beta$ -окисления ЖК [5, 31, 37].

Применение триметазида сопровождается небольшим накоплением в митохондриях недоокисленных ЖК, которые сами могут послужить субстратом для перекисного окисления, вызывая образование токсичных свободных радикалов. Ряд исследований не подтвердили реальную токсичность этих процессов, обнаружив способность препарата снижать перекисную модификацию внутриклеточных липидов [5, 12, 17, 36], другие рассматривают такое «замусоривание» митохондрий как нежелательное явление [23].

Таких нежелательных эффектов лишен кардиоцитопротектор Милдронат, он инактивирует образование карнитина (из  $\gamma$ -бутиробетана за счёт конкурентного ингибирования  $\gamma$ -бутиробетангидроксилазы), который, в свою очередь, обеспечивает транспорт СЖК в митохондрии клетки, в результате ограничивается поступление в митохондрии СЖК, на окисление которых требуется много кислорода.

Преимущества Милдроната состоят в том, что препарат опосредованно тормозит  $\beta$ -окисления СЖК в митохондриях, препятствуя транспорту ЖК в митохондрии. В отличие от триметазида, Милдронат не увеличивает уровень недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма ЖК, предшествующих их  $\beta$ -окислению, которые служат источником образования токсических пероксидов в результате активации свободнорадикальных процессов при ишемии и реперфузии [41].

Другим представителем кардиопротекторов является этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор), имеющий альтернативные точки приложения в каскаде митохондриального энергетического обмена и уменьшающий потребность клетки в кислороде на каждую синтезируемую молекулу АТФ.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат является первым в своем роде цитопротективным препаратом, стимулирующим ключевые звенья сукцинатзависимых фрагментов цикла Кребса в митохондри-

ях, сукцинатдегидрогеназный путь окисления, гликолиз, элементы цитохромной цепи, обеспечивая максимальную утилизацию глюкозы.

Важно, что он непосредственно не угнетает окисление ЖК (рис. 1), т.к. блокада окисления ЖК при нормальной оксигенации (либо сниженной в периферических зонах ишемии) может привести к дефициту субстрата окисления (есть чем окислять, но не хватит того, что окислять) и нарушению синтеза АТФ в этих зонах, в ишемизированных сегментах миокарда и других тканях, что возможно при использовании иных кардиоцитопротекторов [6, 20, 23, 27–30].

Наряду с пероральной, этилметилгидроксипиридина сукцинат имеет инъекционную форму, позволяющую использовать препарат в неотложных ситуациях [2, 13, 20, 23].

Клинические исследования эффективности кардиоцитопротекторов, использующих гликолиз как кислородсберегающий способ оптимизации энергообмена ишемизированной ткани, показали их достаточно высокую эффективность.

В частности, применение триметазида у больных стабильной стенокардией (исследования TEMS, TRIMPOL, ТРИУМФ) уменьшало частоту ангинозных приступов, число эпизодов ишемии при холтеровском мониторинге, потребность в нитроглицерине [38], повышало физическую толерантность больных, антиангинальную эффективность антагонистов кальция и  $\beta$ -адреноблокаторов [42].

Широкое распространение в лечении хронической ИБС получили цитопротекторы Милдронат и Мексикор в качестве дополнения к стандартной антиангинальной терапии, что позволяет повысить физическую толерантность больных, увеличить при пробах с физической нагрузкой пороговую мощность, объём выполненной работы, сократить потребность в сублингвальных нитратах, уменьшить частоту, продолжительность периодов ишемии и величину суммарного интеграла смещения сегмента ST при суточном мониторинге ЭКГ [22, 23, 33].

A

#### Список литературы

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности. Киев, 2000. С. 159.
2. Аронов Д.М. Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике // РМЖ. 2004. Т. 12, № 15.
3. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989. 157 с.
4. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии // Болезни сердца и сосудов. 2006. № 3. С. 2–9.
5. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфар-



- кта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами // Российские медицинские вести. 2008. Том 13, № 236. С. 41.
6. Воронина В.А. Отечественный препарат нового поколения. Мексидол®: основные эффекты, механизм действия, применение. Москва, 2005.
  7. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. М.: Антекс, 1993. 254 с.
  8. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед, 2006. 254 с.
  9. Зайцев Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000. Т. 40, № 2. С. 14–17.
  10. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука, 2001.
  11. Калвинш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии // Terra medica nova. 2002. № 3. С. 3–15.
  12. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Результаты клинического этапа национальной программы ПРЕМЬЕРА // Прогресс в кардиологии. 2006. № 2. С. 12–16.
  13. Клебанов Г.И., Капитанов А.Б., Теселкин Ю.О. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: Мексидола, Эмоксипина и Проксипина // Биол. мембраны. 1998. № 15. С. 227–237.
  14. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. СПб.: Питер, 1999. С. 291–360.
  15. Клиническая фармакология / Ред. В.Г. Кукеса. 2008.
  16. Кожога Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М., 2007. 278 с.
  17. Кухарчук В.И., Сергиенко И.И., Гобрусенко С.А. и др. Влияние метаболической терапии на параметры центральной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения // Врач. 2007. № 10. С. 56–62.
  18. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология. 2004. № 2. С. 72–81.
  19. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Москва: РКНПК МЗ РФ, 2001.
  20. Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината // Хим. фарм. 1990. № 8. С. 8–11.
  21. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984.
  22. Меньшикова Е.Б. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, С.М. Шергин. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1994. С. 58–77.
  23. Михин В.П. Кардиопротектор Мексикор — новое направление в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Под ред. д.м.н., проф. В.П. Михина. Москва, 2008. 52 с.
  24. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии // Архивъ внутренней медицины. 2011. № 1. С. 21–28.
  25. Мусеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. 2003. Т. 9, № 6. С. 202–205.
  26. Недошвин А.О. Миокардиальный цитопротектор Милдронат в кардиологической практике. <http://meddd.ru/kardiologiya/optimizatsiya-energeticheskogo-metabolizma-ubolnyih-/miokardialnyiy-tsitoprotektor-mildronat-v-terapii>.
  27. Светликова И.В. Противоишемическая активность некоторых производных 3-оксипиридина и оксиникотиновой кислоты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Купавна, 1994. 39 с.
  28. Сернов Л.Д. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполлипидемической активности Мексикора // Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004. № 1. С. 24–28.
  29. Смирнов Л.Д. Фармакологические свойства и перспективные области клинического применения антиоксидантов гетероароматического ряда. На юбилейной конференции «Научные идеи академика Н.М. Эмануэля и современная наука». Москва, 2005.
  30. Современный подход к цитопротективной терапии. Методическое пособие для врачей. Под ред. Ю.Б. Белоусова. М., 2010, 34 с.
  31. Сыркин А.Л., Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца // Клиническая фармакология и терапия. 2001. № 10(1). С. 1–4.
  32. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространённость факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 6, ч. 1. С. 15–24.
  33. Тюриков П.Ю. Оценка клинико-метаболической эффективности Милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения / П.Ю. Тюриков // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2004. № 3. С. 57–59.
  34. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространённость, осведомлённость, приём антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Росс. кардиол. журнал. 2006. № 4. С. 45–50.
  35. Школьников В.М. Ожидаемая продолжительность жизни и смертность населения России в 1970–1993 годах: анализ и прогноз / В.М. Школьников, Ф. Милле, Ж. Вален. М.: Фонд «Здоровье и окружающая среда», 1995. 126 с.
  36. Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // Rev. Port Cardiol. 2000. № 19 (Suppl. 5): V35–9.
  37. IONA Study Group. Effect of Nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1269–1275.
  38. Levy S. Intérêt de l'association de la trimetazidine (vastarel 20 mg) au diltiazem (tildiem 60 mg) dans l'angor d'effort stable. Etude multicentrique a double insu contre placebo // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 1995. Vol. 44. P. 203–212.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Продолжение статьи читайте в следующем номере журнала "Архивъ внутренней медицины".

**В.П. Михин\***

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней № 2, г. Курск

# ЦИТОПРОТЕКЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ: ДОСТИГНУТЫЕ УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ. Часть 2

*Начало статьи читайте в № 1(15)***Резюме**

Статья посвящена новому направлению в медикаментозном лечении ИБС и АГ — применению цитопротективных и антиоксидантных средств. Рассматриваются внутриклеточные механизмы развития гипоксии и ишемии тканей, окислительного стресса, возможные пути коррекции этих процессов. Приведена классификация цитопротекторов, подробно рассмотрены их механизмы действия, показания, результаты их применения при различных формах ИБС и АГ, а также других состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом и дисфункцией сосудистого эндотелия.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, цитопротекторы, антиоксиданты, дисфункция сосудистого эндотелия.

**Abstract**

The article is devoted to a new direction in medical treatment of ischemic heart disease and arterial hypertension — the use of cytoprotective and antioxidant agents. The intracellular mechanisms of development of hypoxia and ischemia, fabrics, oxidative stress, possible ways of correction of these processes are discussed. Classification of cytoprotectors considered their mechanisms of action, indications, results of their application in various forms of ischemic heart disease and arterial hypertension, and other conditions involving oxidative stress and vascular dysfunction of endothelium are given.

**Key words:** ischemic heart disease, arterial hypertension, protectors, antioxidants, dysfunction vascular endothelium.

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Неоспоримые доказательства эффективности цитопротекторов, в частности этилметилгидроксипиридина сукцинат и его способности повышать либо восстанавливать внутриклеточный энергетический обмен в ишемизированных участках миокарда, были показаны в исследовании 40 больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, которые на фоне адекватной медикаментозной терапии (аспирин, нитраты, β-адреноблокаторы) получали этилметилгидроксипиридина сукцинат в течение 2-х месяцев.

Улучшение энергообмена в ишемизированных участках миокарда подтверждалось увеличением скорости выведения <sup>14</sup>C-бутирата натрия (радиоактивной метки субстрата окисления) из миокарда и уменьшением накопления продуктов деградации липопероксидов в зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии миокарда (при пробах с физической нагрузкой) по данным позитронной эмиссионной томографии [64] и сочеталось с уменьшением числа желудочковых аритмий при стресс-тестах с физической нагрузкой.

## ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ

Одним из плеiotропных эффектов цитопротекторов, в частности этилметилгидроксипиридина сукцинат и мельдония, является его липидкорректирующее действие — способность несколько уменьшать в крови уровень триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, что важно с позиций вторичной профилактики ИБС [21]. Разумеется, плеiotропные липидкорректирующие эффекты цитопротекторов не могут конкурировать с традиционными гиполипидемическими препаратами — статинами, фибратами и др., однако этилметилгидроксипиридина сукцинат и мельдоний способны снижать указанные фракции липидов при лёгкой и умеренной гиперхолестеринемии [33, 45, 56]. Препарат Милдронат обладает липидкорректирующей активностью, которая была подтверждена как в экспериментальных исследованиях на модели атеросклероза у лабораторных животных, где он уменьшал содержание липидов в интиме аорты [42, 50], так и в клинических ис-

\* Контакты. E-mail: mikhinvp@yandex.ru. Телефон: (4712) 52-98-66

следованиях, результаты которых продемонстрировали достоверное снижение уровня ХС ЛПНП и ТГ по сравнению с исходными данными на фоне терапии препаратом [45, 48]. Триметазидин ощутимого воздействия на липидный спектр крови людей не оказывает [59].

Другим важным плейотропным эффектом цитопротекторов, в частности Милдроната, является их способность индуцировать синтез оксида азота (NO). Милдронат по химической природе является структурным 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, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы, за счёт чего увеличивается синтез 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. Применение Милдроната в дополнение к средствам базисной терапии, в том числе у больных с коронарным шунтированием и эндоваскулярными вмешательствами на коронарных артериях, способствовало снижению внутрикардиального напряжения, нормализации состояния эндотелиальной и гуморальной регуляции (по параметрам обмена NO), уменьшению содержания перекисного окисления липидов и повышению активности антиоксидантных систем [41].

## Влияние на углеводный обмен

Эффективность цитопротекторов доказана у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа. Триметазидин на фоне традиционной терапии увеличивал физическую толерантность, а этилметилгидроксипиридина сукцинат, наряду с более значимым увеличением физической толерантности, повышал эффективность сахароснижающих препаратов, уменьшал уровень гликированного гемоглобина и пероксидов в крови, проявления окислительного стресса, степень эндотелиальной дисфункции [2]. Милдронат также повышал эффективность сахароснижающих препаратов, снижал уровень глюкозы крови [57, 58], проявлял антиоксидантный эффект у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа и способствовал улучшению параметров внутрисердечной и центральной гемодинамики при диабетической кардиопатии [52]. Сообщается об улучшении функции эндотелия в условиях гипергликемии под влиянием более высокой концентрации -бутиробетаина, индуцированной применением Милдроната [69]. Позитивное влияние препарата на течение диабетической полинейропатии было показано в экспериментальной модели СД у крыс. При использовании у экспериментальных животных Милдроната в течение 6 недель установлена способность препарата предотвращать возникновение нейропатической боли,

что сопровождалось снижением концентрации глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина [68].

## Цитопротекторы в клинике внутренних болезней

### *Хроническая сердечная недостаточность*

Учитывая, что в основе развития ХСН при ИБС лежит нарушение энергетического обмена в сочетании с хроническим окислительным стрессом, перспективно применение кардиопротекторов при ХСН. Использование этилметилгидроксипиридина сукцината у больных ХСН с I (гипертрофическим) типом диастолической дисфункции ЛЖ позволяет улучшить параметры диастолической функции сердца, гемодинамическую переносимость физической нагрузки сердечной мышцей, повысить физическую толерантность (тест с 6-минутной ходьбой), что сопровождается снижением в крови уровня мозгового пронатрийуретического пептида — информативного и чувствительного биохимического маркера выраженности сердечной недостаточности. У больных ХСН с глубоким нарушением диастолической дисфункцией (II тип) ЛЖ эффективность цитопротекторов в отношении коррекции внутрисердечной гемодинамики выражена в меньшей степени. Включение этилметилгидроксипиридина сукцината в состав традиционной терапии больных ХСН IIIA ст. с I и II типом диастолической дисфункции улучшало адаптацию ЛЖ как к изометрическим, так и динамическим нагрузкам, повышало физическую толерантность [25, 59], что подтверждалось улучшением параметров трансмитрального потока, уменьшением времени изоволюметрического расслабления ЛЖ, снижением конечного диастолического давления и повышением фракции выброса, снижением уровня липопероксидов в крови [53].

Отмечено позитивное влияние Милдроната на течение ХСН при ИБС [40, 52], что выражалось в улучшении систолической функции ЛЖ и повышении физической толерантности [48, 49, 53]. Результаты проведённых клинических исследований доказали, что включение Милдроната в комплексную терапию ХСН способствовало снижению ФК сердечной недостаточности, повышению толерантности к выполнению физических нагрузок, увеличению сократимости миокарда (фракция выброса и систолический объём), росту толерантности к физической нагрузке, улучшению диастолической функции ЛЖ, улучшению самочувствия и качества жизни больных [49, 49]. Триметазидин также оказывает положительное влияние на течение ХСН [25, 59], увеличивает фракцию выброса ЛЖ на 9,3% и улучшает реакцию сердечного выброса в ответ на изометрическую нагрузку [65].

### *Острая коронарная недостаточность*

Указанные цитопротекторы служат важным компонентом в комплексной терапии ОКС; особенно эффектив-

но их введение в ранние сроки от начала ангинозной атаки с использованием парентеральных (внутривенных) форм. В эксперименте введение этилметилгидроксипиридина сукцината значительно сокращало величину отношения зоны некроза миокарда к размерам зоны ишемии, повышало эффективность нитроглицерина, увеличивало релаксацию изолированных сегментов коронарных артерий, улучшало коллатеральный коронарный кровоток в перинфарктной зоне у наркотизированных собак с моделированной острой окклюзией одной коронарной артерии [24]. В настоящее время этилметилгидроксипиридина сукцинат и Милдронат являются наиболее распространёнными кардиопротекторами, используемыми при ОКС [4]<sup>1</sup>.

#### *Острый инфаркт миокарда*

У больных с ОИМ этилметилгидроксипиридина сукцинат улучшает энергообмен в перинфарктной зоне, уменьшает последствия окислительного стресса [33, 56], что в итоге ускоряет переход гибернирующего миокарда в активное состояние [31]. По результатам доплерокардиографической оценки сегментарной сократимости ЛЖ у больных с ОИМ при лечении этилметилгидроксипиридина сукцинатом отмечен переход зон гипокинеза в нормокинез, акинеза — в гипокинез, снижается частота образования зон дискинеза — несомненного признака формирующейся постинфарктной аневризмы ЛЖ [8, 20]. Клинически противоишемическое действие этилметилгидроксипиридина сукцината подтверждается ускорением восстановления систоло-диастолической функции ЛЖ, более ранним и выраженным уменьшением перинфарктной ишемии, снижением её частоты и продолжительности, явлений постинфарктной стенокардии, что отмечено при суточном мониторинговании ЭКГ уменьшением частоты желудочковых нарушений ритма, особенно в остром периоде, ранним восстановлением физиологической variability ритма сердца. Этилметилгидроксипиридина сукцинат улучшает реологические свойства крови, уменьшает частоту рецидивов ИМ, снижает госпитальную смертность с ОИМ [9]. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината с догоспитального этапа ОИМ и его внутрикоронарное введение после своевременного (в дебюте ОКС) восстановления кровотока в инфаркт-ответственной коронарной артерии ограничивало реперфузионное повреждение миокарда, что подтверждалось уменьшением ферментемии (уровень креатинфосфокиназы МВ, тропонина Т), повышением сегментарной сократимости, фракции выброса, снижением конечно-диастолического и конечно-систолического объёмов ЛЖ [16].

Применение Милдроната при острой коронарной патологии также сопровождается улучшением прогноза в период госпитальной реабилитации [44]. Включение

Милдроната в комплексную терапию острого инфаркта и постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) благоприятно влияет на динамику сегмента ST и зубца Т в острый период, снижает темпы некротизации миокарда ЛЖ, что улучшает клиническое течение острого периода инфаркта миокарда. Своевременное раннее включения как Милдроната, так и этилметилгидропиридина сукцината в комплексную терапию инфаркта существенно ускоряет восстановление физической толерантности в период реабилитации, уменьшает частоту рецидивов инфаркта, аритмических осложнений у пациентов на постгоспитальном этапе реабилитации [4, 27, 65]. Применение препарата у пациентов с ОИМ позволяет достоверно повысить толерантность к физическим нагрузкам, что коррелирует с повышением качества жизни больных в отдалённом постинфарктном периоде.

Клинически оправданным представляется введение цитопротекторов в пред- и постоперационном периоде при плановой ангиопластике у больных стенокардией для коррекции реперфузионных аритмий. Доказано, что Милдронат в большей степени, чем триметазидин снижает уровень липопероксидов в крови за счёт активации антиоксидантных ферментов [42] и улучшает функциональную активность миокарда в послеоперационном периоде.

#### *Антиаритмическая активность*

Этилметилгидроксипиридина сукцинат несколько в большей степени, чем Милдронат уменьшает число эпизодов желудочковых аритмий у больных с хроническими формами ИБС, проявляет эффективность при лечении брадиаритмий [56, 60, 64]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат нормализует variability ритма у больных с коронарной патологией, что свидетельствует о способности препарата уменьшать дисбаланс симпатической и парасимпатической систем, снижая риск развития внезапных аритмических эпизодов в сердечной деятельности. [34, 36].

В последние годы была описана способность цитопротекторов (Милдронат, этилметилгидроксипиридина сукцинат) уменьшать аритмическую активность желудочков при хронической ИБС [37]. В ряде работ [13, 41] показана способность Милдроната на фоне традиционной антиангинальной терапии, включающей β-адреноблокаторы, уменьшать частоту и продолжительность периодов аритмии, преимущественно желудочковой экстрасистолии, у больных ИБС. Наибольший эффект препарата наблюдался у больных, не имеющих постинфарктного кардиосклероза и постинфарктной аневризмы ЛЖ. Доказано, что использование Милдроната приводит к снижению числа единичных, групповых и полиморфных желудочковых экстрасистол в периперационном периоде при анестезиологическом

<sup>1</sup> Согласно международному многоцентровому исследованию EMIP-FR (2000), внутривенное применение триметазидина при ОИМ не оказало достоверного влияния на течение, частоту осложнений и исходы ОИМ, в связи с чем парентеральные формы триметазидина для использования в неотложной кардиологии не производятся [70].

пособии и хирургических абдоминальных вмешательств у больных с полиморбидной патологией — ИБС, ГБ, а также и без явной сердечно-сосудистой патологии [39]. Антиаритмический эффект этилметилгидроксипиридина сукцината, связанный с его антиоксидантной активностью (перекиси крайне аритмогенны [31, 32]), проявляется при тромбозите у больных с ОКС [3, 33], что позволяет использовать препарат для профилактики и лечения реперфузионных аритмий [16], связанных с активацией перекисных процессов в зоне реперфузии [15]. Использование этилметилгидроксипиридина сукцината при прогрессирующей стенокардии ускоряло её стабилизацию и уменьшало частоту аритмий в этот период [9].

#### *Артериальная гипертония*

Описана способность Милдроната повышать эффективность гипотензивной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), улучшать суточный профиль АД у больных с АГ [38], снижать выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, уменьшать число лиц с наиболее опасными, с точки зрения развития инсульта, ночными профилями АД (найт-пикер, овердиппер) [36]. Включение цитопротекторов (Милдронат, этилметилгидроксипиридина сукцинат) в составе комплексной терапии улучшало клиническое течение гипертонических кризов, уменьшало частоту их рецидивов и сердечно-сосудистых осложнений, ускоряло достижение целевого уровня АД [8], повышалась эффективность гипотензивных средств [62]. Описаны способности этих препаратов при длительной терапии ускорять деремоделирование ЛЖ на фоне достижения целевого АД. В последние годы появились сообщения о способности цитопротекторов улучшать функцию сосудистого эндотелия у больных ИБС либо АГ [30, 34], увеличивая степень эндотелийзависимой вазодилатации, что выражалось в увеличении диаметра плечевой артерии в ответ на транзиторную ишемию при сдавлении плечевой артерии (манжеточная проба), и свидетельствовало об активации экспрессии эндотелиального NO [40], улучшении функциональной активности сосудистого эндотелия [4, 63], оптимизации вторичной профилактики АГ [13, 42].

#### *Применение в неврологии*

Применение Милдроната в комплексе лечения острого периода ишемического инсульта ускоряет восстановление двигательных, чувствительных и координаторных функций, способствует нормализации и восстановлению мнестических функций, фразовой речи, чтения, письма, снижает выраженность очагового неврологического дефицита, бытовой и социальной дезадаптации [61], улучшает исходы болезни [36]. При хронической дисциркуляторной энцефалопатии препарат улучшает нейродинамические и регуляторные функции мозга [57]. Применение Милдроната при транзиторных ишемических атаках во многих случаях позволило как предотвратить развитие ишемического ин-

сульта, так и улучшать память, эмоционально-волевые параметры, восстанавливать сон, снижать реакции депрессии и тревоги, стабилизировать эмоциональную лабильность [28]. Высокая эффективность Милдроната доказана при реабилитации постинсультных больных [17], а многочисленные подтверждения его нейропротективных свойств делают Милдронат препаратом выбора в комплексном лечении острой и хронической церебро-васкулярной патологии [5, 29, 64]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в составе терапии ишемического инсульта также улучшает вариабельность ритма сердца и улучшает суточный профиль АД [35], что, безусловно, повышает эффективность реабилитации больных, перенёсших инсульт, и снижает вероятность рецидивов, обусловленных неустойчивостью АД и аритмическими эпизодами.

#### *Цитопротекторы при коморбидных состояниях*

Особые перспективы цитопротекторы, в частности Милдронат, имеют у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью [43]. Антиоксидантные и эндотелийпротективные свойства Милдроната позволяют использовать его у больных с крайне высоким риском сосудистых осложнений, в частности при сочетании хронической ИБС, сердечной недостаточности и СД. В этом случае включение Милдроната в состав комплексной терапии позволяет улучшить сократимость и уменьшить проявления диастолической функции ЛЖ, улучшить параметры периферической гемодинамики [54], уменьшить концентрацию липопероксидов и увеличить активность ряда антиоксидантных ферментов, а также сократить уровень атерогенных фракций липидов в крови [52]. Доказано гепатопротективное действие Милдроната у таких больных [51], ускорение компенсации углеводного обмена на фоне сахароснижающей терапии, а также уменьшение аритмической активности и вариабельности сердечного ритма у больных с автономной кардиальной нейропатией [50]. Имеется успешный опыт использования цитопротекторов в качестве климатических адаптогенов, в частности Милдронат улучшал адаптацию больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений к жаркой погоде [47].

## **НОВЫЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ**

Среди перспективных, но малоизученных кардиоцитопротектив можно упомянуть Тиотриазолин, зарегистрированный как лекарственный препарат только на Украине. Препарат усиливает анаэробный гликолиз, активизирует цикл Кребса, ключевые антиоксидантные ферменты [30], но опыт его клинического применения ограничен и требует дальнейшего изучения. Кверцетин (а также Дигидрокверцетин) — БАД, относится к группе витамина Р. Обладает антиоксидантным действием и блокирует 5-липоксигеназы, обеспечивающие его про-тивовоспалительные и регенеративные свойства. Препарат условно можно отнести к кардиопротекторам, т.к. его точкой приложения при ИБС может служить коро-

нарное русло как объект ангиопротекции, но не клеточный энергообмен [23].

В последние годы в качестве лекарственного средства (ранее он относился к БАДам) стал использоваться убихинон — Коэнзим  $Q_{10}$  (Ко $Q_{10}$ ) в виде препарата Кудесан. Это вещество является составной частью мембран митохондрий и служит обязательным компонентом дыхательной электротранспортной (цитохромной) цепи митохондрий, обеспечивающей синтез АТФ. С другой стороны, это мощный естественный внутриклеточный антиоксидант, способный регенерироваться ферментативными системами организма [26]. При ИБС, на фоне старения содержание Ко $Q_{10}$  в организме снижается. Имеются данные о способности Ко $Q_{10}$  предотвращать реперфузионное повреждение миокарда и сохранять жизнеспособность миокарда при ишемии, что проявляется улучшением сократительной функции миокарда, снижением уровня пероксидов [63]. При ОИМ Ко $Q_{10}$  способен предотвратить развитие синдрома удлинённого интервала QT (сопряжён с частой кардиальной смертью при ОИМ), а при ОКС снижает уровень ЛП(а) и повышает ХСЛВП [66]. При стабильной стенокардии препарат несколько повышает эффективность антиангинальных средств и снижает уровень липопероксидов в крови. Применение Ко $Q_{10}$  (60 мг/сут) в комплексной терапии больных хронической ИБС уменьшает проявления эндотелиальной дисфункции, активируя генерацию NO. Описаны позитивные влияния препарата на течение ХСН и АГ, но публикаций в этой области малочисленны и носят предварительный характер [22].

К группе препаратов, в основе цитопротективного действия которых лежит антиоксидантная активность, относится Эмоксипин (гидрохлорид 2-этил-6-метил-3-оксипиридина), сходный по химической структуре с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина), но в отличие от последнего, обладающий исключительно антиоксидантными свойствами. Как антиоксидант препарат стабилизирует клеточные мембраны, уменьшает окисление NO, усиливает антиангинальный эффект пролонгированных нитратов, уменьшает проявления окислительного стресса при острой и хронической ИБС. В настоящее время в связи с наличием цитопротекторов, сочетающих свойства антиоксидантов и стимуляторов внутриклеточного энергообмена, Эмоксипин не находит широкого применения в кардиологии [46].

Несмотря на то что Реамберин (в состав раствора для инъекций входят соль янтарной кислоты и хлорид магния, калия, натрия) и Цитофлавин (в таблетированную форму входят янтарная кислота и рибоксин) относятся к субстратам энергетического обмена, а соли янтарной кислоты (сукцинаты) играют ключевую роль в энергетическом цикле окисления глюкозы, применение этих

средств при коронарной патологии фактически не разработано. ИБС и сердечно-сосудистые заболевания (кроме инсультов) не входят в показания по применению этих средств [23].

Никорандил (эфир никотинамида) — частично антиангинальное средство, представитель нового класса лекарственных средств — активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов, «открытие» которых приводит к расширению артериол коронарных артерий; его нитратный компонент способствует венодилатации (стимулируя гуанилатциклазу), улучшает венозный отток, пред- и постнагрузку, не снижая сократимость миокарда. Нельзя согласиться с тем, что ряд авторов относят никорандил к кардиоцитопротекторам, его логично отнести к антиангинальным вазоактивным препаратам. Хотя активация АТФ-зависимых калиевых каналов может иметь кардиопротекторное действие в результате «прекондиционирования» миокарда и защиты клеточной мембраны от электролитного дисбаланса при гипоксии и ишемии<sup>2</sup>.

Возможность применения L-карнитин в фармакотерапии ИБС является спорным. В основе действия лежит стимуляция транспорта жирных кислот в митохондрии, активация энергообмена за счёт окисления липидов, что увеличивает потребность клетки в кислороде. Это определяет его применение в спортивной медицине, но использование его при ИБС не показано. На сегодняшний день кардиоцитопротекторы являются новым направлением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с относительной «молодостью» этой группы препаратов, они, в отличие от классических антиангинальных средств, пока не обладают столь внушительной доказательной базой, однако имеющиеся в настоящее время результаты их клинической эффективности и фактическое отсутствие у них ощутимых нежелательных побочных эффектов свидетельствуют о перспективности применения кардиоцитопротекторов в составе комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии.

®

#### Список литературы

1. Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата Милдронат для лечения острого инфаркта миокарда // Клиническая геронтология. 1996. №1. С. 23–25.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. Учеб. пособие. М.: Медицина, 2005.
3. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989. 157 с.
4. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии // Болезни сердца и сосудов. 2006. № 3. С. 2–9.
5. Вёрткин А.Л., Ховасова Н.О., Пшеничникова В.В., Алексеев М.А., Абдуллаева А.У. Мельдоний: эффективная точка применения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. № 12(2). С. 94–97.

<sup>2</sup> Подтверждено в исследовании IONA (5126 пациентов), установившем способность препарата увеличивать физическую толерантность, при 3-летнем приёме уменьшать риск коронарной смерти и инфаркта миокарда на 17–21%. Используется в Европе и Японии.

6. *Воронина В.А.* Отечественный препарат нового поколения. Мексидол®: основные эффекты, механизм действия, применение. Москва, 2005.
7. *Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Михин В.П.* Эффективность использования Мексикора в коррекции нарушений иммунного статуса у больных инфарктом миокарда // *Аллергология и иммунология*. 2008. Т.9, № 3. С. 331–332.
8. *Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю.* Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004. № 6, ч. 2. С. 66–74.
9. *Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю.* Эффективность цитопротектора Мексикор в неотложной кардиологии // *Тер. арх.* 2004. Т. 76. № 4. С. 60–65.
10. *Голоколенова Г.М.* Опыт применения Милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложнённой хронической недостаточностью // *Экспериментальная и клиническая фармакотерапия*. 1991. Выпуск 19. С. 159–163.
11. *Гордеев И.Г., Бекчу Е.А., Ильина Е.Е.* Роль миокардиальной цитопротекции в коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у больных стабильной стенокардией перенесших ТЛАП и стентирование коронарных артерий // *Российский кардиологический журнал*. 2006. № 4. С. 102–106.
12. *Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В.* Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора Милдроната // *Российский кардиологический журнал*. 2009. № 2(76). С. 54–58.
13. *Драпкина О.М., Козлова Е.И.* Новые способы оптимизации противоишемической терапии // *Российский кардиологический журнал*. 2010. № 1(81). С. 82–84.
14. *Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю.* и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. 2000. Т. 40, № 2. С. 14–17.
15. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б.* Окислительный стресс. М.: Наука, 2001.
16. *Иоселиани Д.Г., Кучкина Н.В.* Возможно ли ограничение реперфузионного повреждения кардиомиоцитов при эндovasкулярном восстановлении кровотока в инфарктотетственной артерии путём внутрикоронарного введения метаболитических цитопротекторов? // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2006. № 11. С. 11–19.
17. *Кадыров А.С., Шахпаронова Н.В.* Реабилитация постинсультных больных // *Медицинский совет*. 2013. № 4. С. 78–84.
18. *Калвиньш И.Я.* Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии / И.Я. Калвиньш // *Terra medica nova*. 2002. № 3. С. 3–15.
19. *Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В.* и др. Клиническая эффективность и безопасность Милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. 2000. № 6. С. 69–74.
20. *Клебанов Г.И., Капитанов А.Б., Теселкин Ю.О.* и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: Мексидола, Эмоксипина и Проксипина // *Биол. мембраны*. 1998. № 15. С. 227–237.
21. *Климов А.Н.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. СПб.: Питер, 1999. С. 291–360.
22. *Клиническая фармакология* / Под ред. В.Г. Кукеса. 2008.
23. *Кожока Т.Г.* Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М., 2007. 278 с.
24. *Корокин М.В., Пашин Е.Н., Бобраков К.Е.* и др. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-окси-пиридина // *Научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. Курск, 2009. № 4. С. 8–12.
25. *Кухарчук В.И., Сергиенко И.И., Гобрусенко С.А.* и др. Влияние метаболической терапии на параметры центральной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения // *Врач*. 2007. № 10. С. 56–62.
26. *Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н.* Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // *Кардиология*. 2004. № 2. С. 72–81.
27. *Латфуллин И.А., Подольская А.А., Ишмузин Г.П.* 2009. Эффективность Милдроната в остром периоде инфаркта миокарда // *Вестник современной клинической медицины*. Том 2, № 4. С. 23–25.
28. *Максимова М.Ю., Фёдорова Т.М.* Применение Милдроната при транзиторных ишемических атаках // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013. № 6. С. 41–44.
29. *Максимова М.Ю., Фёдорова Т.Н., Шарипова Т.Н.* Применение Милдроната в лечении больных с нарушением мозгового кровообращения // *Фарматека*. 2013. № 9. С. 99–110.
30. *Манухина Е.Б.* Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев, В.И. Бувальцев // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2003. № 4. С. 26–30.
31. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984.
32. *Меньшикова Е.Б.* Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, С.М. Шергин. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1994. С. 58–77.
33. *Михин В.П.* Кардиопротектор Мексикор — новое направление в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / Под ред. д.м.н., проф. В.П. Михина. Москва, 2008. 52 с.
34. *Михин В.П.* Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения / В.П. Михин, Т.Ю. Колонутова, В.Г. Шарова // *Нижегородский медицинский журнал*. 2006. № 5. С. 137–143.
35. *Михин В.П., Болдина Н.В., Чернятина М.А., Водяник О.В.* Влияние Мексикора на вариабельность сердечного ритма и суточный профиль артериального давления у больных ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертензии // *Научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. Курск, 2008. № 2. С. 38–46.
36. *Михин В.П., Болдина Н.В., Чернятина М.А., Ласков В.Б., Сидорова С.А.* Эффективность кардиоцитопротектора Мексикор в составе комплексной терапии больных с острой церебральной дисциркуляцией на фоне артериальной гипертензии // *Ангиология и сосудистая хирургия*. № 4. С. 43–48.
37. *Михин В.П., Николенко Т.А., Савельева В.В., Харченко А.В.* Влияние терапии Мексикором на частоту желудочковых аритмий и их характер вариабельности сердечного ритма у больных хронической ишемической болезнью сердца // *Научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. Курск, 2008. № 4. С. 73–80.
38. *Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е.* Сравнительная оценка эффективности Мексикора и Триметазидина у больных гипертонической болезнью на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // *Научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2010. № 1. С. 100–105.
39. *Михин В.П., Волкова Н.А., Сумин С.А., Ерёмин П.А.* Возможности применения милдроната в пери-операционном периоде для уменьшения и профилактики нарушений сердечного ритма // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. № 13(1). С. 27–32.
40. *Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В.* и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // *Артериальная гипертензия*. 2003. Т. 9, № 6. С. 202–205.

41. *Николенко Т.А., Михин В.П., Савельева В.В.* Сравнительная антиаритмическая активность Мексикора и Милдроната у больных ИБС. Сборник трудов 74-й научной конференции КГМУ и сес. Центр.-чернозем. науч. центра РАМН и отделения РАЕН. Курск. 2009. № 2. С. 73–75.
42. *Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г., Отделенов А.В.* Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ – возможности фиксированной комбинации Логимакс // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17, № 8. С. 548–551.
43. *Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Ступак В.А., Силина Е.В.* Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. № 9. С. 316–322.
44. *Рысев А.В., Загашвили И.В., Шейпак Б.Л., Литвиненко В.А.* Опыт применения цитопротекторов при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда // Terra Nova. 2003. № 1. С. 12–14.
45. *Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А., Малахов В.В., Масенко В.П.* Оценка влияния комбинированной терапии Милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ИБС // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. №3. С. 10–14.
46. *Смирнов Л.Д.* Фармакологические свойства и перспективные области клинического применения антиоксидантов гетероароматического ряда: на юбилейной конференции «Научные идеи академика Н.М. Эмануэля и современная наука». Москва, 2005.
47. *Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Вицеля М.В., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З., Агеев Ф.Т.* Использование Милдроната для улучшения адаптации больных со средним и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений к аномальным климатическим условиям (воздействию жары) // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2013. Т. 12, Т. 3 (71). С. 186–193.
48. *Стаценко М.Е., Полетаева Л.В., Туркина С.В.* Возможности применения Милдроната в терапии больных диабетической периферической сенсорной нейропатией // Врач. 2008. № 4. С. 77–79.
49. *Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В.* Возможности применения Милдроната в комплексном лечении ХСН у больных в раннем постинфарктном периоде // Российский кардиологический журнал. 2005. № 6(56). С. 62–66.
50. *Стаценко М.Е., Туркина С.В.* Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на нерешённых проблемах // Архивъ внутренней медицины. 2013. № 3(11). С. 56–62.
51. *Стаценко М.Е., Туркина С.В.* Гепатопротекторные эффекты препарата Мексикор при лечении больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Архивъ внутренней медицины. 2013. № 3(11). С. 63–69.
52. *Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Полетаева Л.В., Дудченко Т.П.* Влияние Милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса // Российский кардиологический журнал. 2010. № 2 (82). С. 45–51.
53. *Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д.* Эффективность Мексикора у больных хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. 2009. № 6. С. 49–55.
54. *Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А.* Возможности Мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая медицина. № 5. С. 59–64.
55. *Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., И.А. Тыщенко И.А., Полетаева Л.В., Цома В.В., Ледаева А.А., Чумачок Е.В.* Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении Мельдонием // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. № 9(1). С. 21–26.
56. Современный подход к цитопротективной терапии. Методическое пособие для врачей / Под ред. Ю.Б. Белоусова. М., 2010. 34 с.
57. *Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Фёдорова Т.Н.* Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната // Фарматека. 2005. № 13. С. 99–104.
58. *Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н., Ким Е.К.* Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощённой сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. 2005. № 12. С. 68–71.
59. *Сыркин А.Л., Долецкий А.А.* Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца // Клиническая фармакология и терапия. 2001. № 10(1). С. 1–4.
60. *Тюриков П.Ю.* Оценка клинико-метаболической эффективности Милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения / П.Ю. Тюриков // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2004. № 3. С. 57–59.
61. *Фирсов А.А., Смирнов М.В.* Эффективность цитопротекторной терапии при инсульте // Архивъ внутренней медицины. 2011. № 2. С. 39–43.
62. *Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П.* Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии Эналаприлом // Российский кардиологический журнал. 2009. № 5. С. 46–50.
63. *Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В.* и др. Артериальная гипертензия: распространённость, осведомлённость, приём антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. 2006. № 4. С. 45–50.
64. *Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В.* и др. Возможности метаболической терапии у больных с ишемическими желудочковыми аритмиями // Вестник аритмологии. 2006. № 44. С. 5–11.
65. *Ярохно Н.Н., Рифель А.А., Бураков А.А., Морозова О.В., Морозова Л.В., Терентьева Г.Б., Мартынова Л.В.* Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда. Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 2006. № 3. С. 207–112.
66. *Belardinelli R.* Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // Rev. Port. Cardiol. 2000. Vol. 19 (Suppl 5). V35–9.
67. *Singh R.B., Niaz M.A.* Serum concentration of lipoprotein(a) decreases on treatment with hydrsoluble coenzyme Q10 in patients with coronary artery disease: discovery of a new role // Int. J. Cardiol. 1999. Vol. 68, № 1. P. 23–32.
68. *Sokolovska J., Rumaks J., Karajeva N.* et al. The influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model (Russian) // Biomed. Chim. 2011. Vol. 57, № 5. P. 490–500.
69. *Vilskersts R., Zharkova-Malkova O., Mezhapuke R.* et al. Elevated vascular gamma-butyrobetaine levels attenuate the development of high glucose-induced endothelial dysfunction // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2013, May 27 (Epub ahead of print, doi: 10.1111/1440-1681.12127).
70. The EMIP-FR Group. Effect of 48-h trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial // Eur. Heart. J. 2000. V. 21. P. 1537–1546.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Редакция выражает благодарность компании «Фармстандарт».



## БИОЛОГИЧЕСКОЕ И ХРОНОЛОГИЧЕСКОЕ СТАРЕНИЕ

Старение – основной фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, являющихся основными причинами смерти во всем мире. В связи с этим в постепенно стареющем обществе важно разработать ранние биомаркеры, эффективно идентифицирующие людей с высоким риском ускоренного повреждения сосудов. Это необходимо для формирования мероприятий, направленных на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. Коррекция образа жизни, пищевого поведения и фармакологические вмешательства могут быть использованы для профилактики раннего старения сосудов. Этим вопросам посвящен обзор литературы.

**Ключевые слова:** *антивозрастная терапия, биологический возраст, хронологический возраст, биомаркеры, сердечно-сосудистые заболевания*

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О., Николаева А.В. Биологическое и хронологическое старение. Клиническая геронтология. 2020; 26 (9-10): 9-16. DOI: 10.26347/1607-2499202009-10009-016.

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения исследований с участием человека Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Declaration of Helsinki), пересмотр 2013 г.

## BIOLOGICAL AND CHRONOLOGICAL AGING

Aging is a major risk factor for the development of cardiovascular diseases, cardiovascular and cerebrovascular complications, which are the major causes of the death worldwide. In this regard, it is important for a gradually aging society to develop early biomarkers that effectively identify people with a high risk of accelerated damage to blood vessels. Measures aimed at the prevention of cardiovascular diseases have to be suggested. Correction of lifestyle, eating habits and pharmacological interventions can be used to prevent early vascular aging. A literature review is devoted to these issues.

**Keywords:** *anti-aging therapy, biological age, chronological age, biomarkers, cardiovascular diseases*

The authors declare no competing interests.

**Funding:** the study had no funding.

**For citation:** Bulgakova SV, Treneva EV, Zakharova NO, Nikolaeva AV. Biological and chronological aging. *Clin. Gerontol.* 2020; 26 (9-10): 9-16. DOI: 10.26347/1607-2499202009-10009-016.

### ВВЕДЕНИЕ

Старение – основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, являющихся основными причинами смерти во всем мире. Старение сосудов влечет за собой структурные изменения сосудистой стенки, повышение ее

жесткости, которые ухудшают сосудистую функцию и, в конечном итоге, вызывают повреждение органов, преимущественно сердца, мозга и почек. Возрастные артериальные осложнения обычно проявляются клинически после пятого или шестого десятилетия жизни, однако существует высокая индивидуальная вариабельность в возник-

**С.В. Булгакова,  
Е.В. Тренева,  
Н.О. Захарова,  
А.В. Николаева**

*ФГБОУ ВО «Самарский  
государственный  
медицинский  
университет»  
Министерства  
здравоохранения  
Российской Федерации,  
г. Самара*

**Bulgakova SV,  
Treneva EV,  
Prof. Zakharova NO,  
Nikolaeva AV**

*Samara State Medical  
University, Samara, Russia*

новении сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности. Раннее старение сосудов наблюдается у пациентов с синдромами преждевременного старения, и, наоборот, долгожители/суперцентенарии демонстрируют сверхнормальное (замедленное) старение сосудов. Понимание того, что люди стареют с неодинаковой скоростью, привело к концепции биологического старения, также называемого функциональным, или физиологическим старением. В постепенно стареющей мировой популяции крайне важно определить механизмы, регулирующие биологическое старение сосудов, чтобы снизить его социально-экономическое и медицинское бремя [1].

Биомаркеры, отражающие состояние сосудистого старения, необходимы для раннего выявления людей с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Для снижения заболеваемости и смертности в популяции показатели биомаркеров биологического возраста у населения должны быть лучше показателей хронологического возраста. Кроме того, их количественное определение должно быть простым и безопасным, предпочтительно с помощью анализа крови или неинвазивного метода визуализации [2]. Описанные до настоящего времени биомаркеры биологического возраста варьируют от фенотипических и функциональных показателей до молекулярных.

### **Молекулярные и клеточные биомаркеры старения**

Старение может быть определено на молекулярном и клеточном уровне по наличию 9 отличительных признаков, к которым относятся: геномная нестабильность, укорочение теломер, эпигенетические модификации, протеостаз, нарушение регуляции питательных веществ, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, истощение стволовых клеток, измененная межклеточная коммуникация [3]. Некоторые из этих признаков, такие как укорочение теломер и эпигенетические изменения обычно используются для оценки биологического возраста человека. Теломеры состоят из повторяющихся последовательностей ДНК, связанных специфическими нуклеопротеидами, которые защищают концы хромосом. Теломеры укорачиваются с каждым делением клеток, вызывая старение клеток при снижении длины сверхкритической [4]. Найден-

ная связь возрастного укорочения теломер с ишемической болезнью сердца (ИБС) позволяет прогнозировать смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний [2,4].

G Hannum et al. и S Horvath (2013) описали 2 широко используемых предиктора возраста – метилирование ДНК (DNAmAges, также называемые эпигенетическими часами), базирующихся на 71 и 353 CpGs соответственно [5,6]. DNAmAge, по-видимому, является хорошим предиктором смертности от всех причин и в меньшей степени от ССЗ [7].

Во время старения соматические клетки накапливают мутации в ДНК, что приводит к появлению мутантных клонов и мозаицизму [8]. Экспрессия гемопоэтических клеток, связанная с соматической мутацией (клональный гемопоэз), обычно ассоциируется с раком, тем не менее ряд исследователей продемонстрировали ее связь с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет идентифицировать клональный гемопоэз как возможный новый биомаркер сосудистого старения [8].

Другой характеристикой старения является хроническое воспаление малой интенсивности, которое можно оценить путем измерения уровней провоспалительных молекул, таких как повышенный С-реактивный белок и интерлейкин 6 [9]. Воспаление – фактор риска для многих хронических заболеваний, включая ССЗ, частично обусловлено повышенной проницаемостью кишечника и измененным составом микробиоты. Дисбактериоз кишечника также может стать оценкой биологического возраста, поскольку он связан с долголетием и различными заболеваниями [10].

Старение влияет на уровень белков, метаболитов и других биомолекул. Так, более высокие показатели заболеваемости и смертности связаны с уровнями инсулиноподобного фактора роста-1, гормона роста и липопротеидов низкой плотности [4,11].

### **Сосудистые функциональные и структурные биомаркеры старения**

Структурные изменения, происходящие в артериях с возрастом, включают в себя фрагментацию эластина, накопление коллагена и потерю гладкомышечных клеток, что приводит к снижению гибкости сосудов и повышению их жестко-

сти [12]. Наиболее распространенным методом определения артериальной жесткости является скорость пульсовой волны (СПВ), скорость, с которой волна повышенного давления движется вдоль артериального русла. Распространяясь от аорты до капилляров, пульсовая волна затухает. В клинической практике исследуется СПВ сонной и бедренной артерий, используется методика определения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) [4]. СПВ коррелирует с хронологическим возрастом, а высокий ее показатель увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин. Артериальная жесткость обычно предшествует и способствует гипертонии, но гипертония также может усиливать артериальную жесткость, что указывает на наличие положительной обратной связи. Артериальное давление также увеличивается с возрастом и связано с частотой сердечно-сосудистых осложнений и смертностью [4].

Характерной чертой сосудистого старения является атеросклероз, который характеризуется накоплением липидных бляшек в интиме, что может привести к острому инфаркту миокарда или инсульту. Эндотелиальная дисфункция, основной фактор атерогенеза, может быть измерена с помощью ультразвука (определение поток-опосредованной дилатации). Поток-опосредованная дилатация снижается во время старения и является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [13]. Ультразвуковое исследование комплекса интима-медиа (КИМ) часто используется как маркер субклинического атеросклероза. КИМ сонной артерии увеличивается с возрастом и связан как с распространенностью, так и с частотой сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью [14]. Однако увеличение КИМ может также отражать неатеросклеротические процессы. Более выраженные стадии атеросклероза можно оценить, определяя наличие бляшек, их количество, толщину, площадь и объем, что превосходит показатель КИМ сонных артерий в качестве предиктора будущих событий, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [14].

Старение сосудов характеризуется также отложением кристаллов фосфата кальция как в артериальной интиме (обычно связанной с атеросклерозом), так и в средней оболочке (медии) артерий (так называемый кальцифицирующий склероз Менкеберга). Оба типа кальцификации

часто развиваются параллельно и не всегда легко различаются методами визуализации. Компьютерная томография является «золотым стандартом» для количественной оценки показателей ангиографии сердца (методика мультиспиральной КТ сердца, называемая виртуальной коронарографией – МСКТ) [15]. Несмотря на то что на показатели МСКТ может влиять наличие кальцификации в медии, она обычно используется в качестве суррогатного маркера степени атеросклероза. Параметры МСКТ сердца коррелируют с хронологическим возрастом и являются мощным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин [16].

В то же время оценка биологического возраста, основанная на одном из ранее упомянутых биомаркеров, часто не отражает сложности процесса старения и может дать субоптимальные показатели. Комплексные биомаркеры могут состоять из комбинаций нескольких биомаркеров. Например, прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний улучшается путем интеграции КИМ сонной артерии со СПВ аорты в индекс старения сосудов [17]. Аналогично Frailty Index 34, состоящий из 34 показателей здоровья и функций различных органов и систем, превосходит DNAmAge при прогнозировании риска смерти [18]. Многие другие оценки биологического возраста были разработаны путем сочетания физических, физиологических и биохимических параметров, например, индекс биологического возраста по методу Клемера-Дубала основан на 10 биомаркерах [4]. Однако, поскольку ряд предикторов биологического возраста сложны и дорогостоящи для выполнения, они зачастую становятся непрактичными и малодоступными для населения.

### **Факторы, влияющие на биологическое старение сосудистой системы**

*Пол и наследственные факторы.* Ожидаемая продолжительность жизни у женщин выше, чем у мужчин, и большинство долгожителей составляют женщины [19]. Кроме того, риск возникновения ИБС выше у мужчин, особенно в возрасте до 50 лет. Установлено, что у женщин более длинные теломеры, меньший возраст ДНК и более низкие показатели МСКТ сердца, чем у мужчин соответствующего возраста [2,5]. Этот факт может быть частично объяснен ангиопротектор-

ным эффектом эстрогенов [19]. Существует также возможное неблагоприятное влияние тестостерона на старение, поскольку сообщалось, что евнухи живут дольше, чем обычные мужчины, имеющие такой же социально-экономический статус [20]. Тем не менее влияние тестостерона на здоровье сердечно-сосудистой системы остается спорным [21,22].

На продолжительность жизни также существенное влияние оказывают наследственные факторы, в основном генетические и эпигенетические. Например, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает будущий риск их развития с 40 до 75% в зависимости от степени родства. Более того, многие генетические варианты связаны с исключительно большой продолжительностью жизни, а у потомков долгожителей наблюдаются признаки низкого эпигенетического возраста клеток крови [23]. Существуют также этнические различия в показателях биологического возраста, заболеваемости и смертности от ССЗ. Тем не менее мета-анализ исследований близнецов показал, что генетика составляет только от 20 до 30% вариаций продолжительности жизни, указывая на то, что старение и долголетие существенно модулируются другими факторами, такими как окружающая среда и образ жизни [24].

*Окружающая среда и образ жизни.* Влияние окружающей среды на старение сосудов начинается до рождения посредством внутриутробного (развивающего) программирования. Образ жизни родителей во время беременности может оказать неблагоприятное влияние на долгосрочное здоровье потомства. Патологоанатомические исследования позволили определить атеросклеротическое поражение артерий плодов и новорожденных курящих или с гиперхолестеринемией матерей, что, возможно, отражает эпигенетические изменения [4]. После рождения на темпы биологического старения может влиять широкий спектр факторов окружающей среды и образа жизни. Отсутствие физической активности – основной фактор риска смерти; и даже небольшое количество ежедневных упражнений снижает сердечно-сосудистые заболевания и смертность от всех причин [25].

Другим ключевым модулятором сосудистой функции и риска сердечно-сосудистых заболеваний является здоровое питание, включающее необработанные растительные продукты, умерен-

ное потребление постного мяса и рыбы, средиземноморская диета и диета для профилактики гипертонической болезни. Ключевые компоненты диет западного типа, которые способствуют развитию атеросклероза и гипертонии, – рафинированный сахар, переработанное мясо, гидрогенизированные растительные масла и большое количество соли [26]. Помимо видов потребляемой пищи, количество употребляемой пищи играет решающую роль в старении, а переизбыток увеличивает риск ожирения, ССЗ и смерти. Примечательно, что исключительная долговечность японцев, живущих на острове Окинава, частично объясняется умеренным и постоянно сниженным потреблением калорий [4,26].

Курение, наркотики и злоупотребление алкоголем однозначно связаны с ускоренным старением сосудов и сокращением продолжительности жизни. Тем не менее умеренное потребление алкоголя коррелирует с меньшей частотой ИБС и имеет некоторые кардиометаболические преимущества [26]. Другими факторами, влияющими на старение и продолжительность жизни, являются качество воздуха, воды, продолжительность и качество сна, психологические факторы и социально-экономический статус [27].

*Заболевания и сосудистый возраст.* Многочисленные наследственные и приобретенные состояния и заболевания могут ускорить старение сосудов и привести к ранней смерти. Например, ожирение является фактором риска развития инсулинорезистентности, сахарного диабета типа 2 (СД2), связано с уменьшением ожидаемой продолжительности жизни, частично из-за повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение и распределение жировой ткани влияют на многие показатели сосудистого возраста, включая жесткость артерий, КИМ сонной артерии и маркеры воспаления. Кроме того, СД2 является распространенной причиной поражения почек, которое характеризуется обширной кальцификацией сосудов и повышенной смертностью от ССЗ [28].

Развитию атеросклероза способствуют аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка и ревматоидный артрит, что подтверждает концепцию о центральной роли воспаления при старении и ассоциированных сосудистых заболеваниях. Кроме того, преждевременное старение сосудов часто встречается у людей, инфицированных вирусом иммунодефици-

та человека, частично из-за побочных эффектов антиретровирусных препаратов [4].

Раннее старение сосудов – признак множества генетических заболеваний. Семейные дислипидемии, такие как семейная гиперхолестеринемия, представляют собой группу генетических патологий, которые изменяют липидный обмен и требуют лекарственного лечения для предотвращения раннего атеросклероза. Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев и эластическая псевдоксантома являются наследственными синдромами, связанными с нарушением внеклеточного метаболизма пирофосфата и кальцификацией артерий [29]. Генерализованная артериальная кальцификация у младенцев начинается в утробе матери и вызывает тяжелый кальцинозный стеноз, гипертонию, сердечную недостаточность и смерть в первые 6 мес жизни. Эластическая псевдоксантома имеет более мягкое течение и признаки ССЗ. Прогерию у детей (синдром Гетчинсона-Гилфорда) вызывают мутации в гене *LMNA*; она характеризуется сосудистыми изменениями, присущими пожилым, такими как атеросклероз, ригидность артерий и кальцификация. Эти дефекты приводят к смерти во втором десятилетии жизни, обычно от инфаркта миокарда или инсульта [30]. У пациентов с синдромом Вернера, мутацией в гене *WRN* развиваются возрастные заболевания, включая СД2, атеросклероз, инфаркт миокарда и рак, и они умирают в среднем возрасте [31].

### Стратегии замедления старения сосудов

Исследования факторов и заболеваний, которые ускоряют и замедляют биологическое старение, выявили множество механизмов, контролирующих этот процесс. Помимо очевидных мер по отказу от курения, а также от чрезмерного употребления алкоголя, ряд других вмешательств может уменьшить как глобальное, так и сосудистое биологическое старение. Одна из наиболее заметных мер – физическая активность, особенно аэробные упражнения, которая связана со снижением заболеваемости возраст-ассоциированными болезнями, снижением сосудистых и молекулярных показателей биологического возраста и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и увеличением продолжительности жизни у людей [25,82].

Ограничение калорий и голодание – лучшие доказанные стратегии для продления жизни. Даже без увеличения физической активности снижение потребления энергии у людей, страдающих ожирением, улучшает функцию эндотелия и снижает артериальную жесткость и артериальное давление, частично из-за потери массы тела и жировой ткани [32]. Аналогично 2-летнее наблюдение в клиническом исследовании CALERIE (Комплексная оценка долгосрочных эффектов снижения потребления калорий) показало снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, воспаления и биологического возраста у лиц без ожирения [33]. Тем не менее постоянное ограничение калорий может привести к потере мышечной массы, плотности костной ткани, и его долгосрочные последствия для людей без ожирения остаются неизвестными [32].

Изменения в составе пищи также могут оказывать сильное модулирующее влияние на старение и сосудистые заболевания. Например, средиземноморская диета и диета по профилактике гипертонической болезни предупреждают увеличение массы тела и связаны с более низким риском неблагоприятных клинических явлений [26]. Кроме того, высокое потребление овощей и фруктов ассоциируется с улучшением функции эндотелия, снижением артериальной жесткости и артериального давления [32]. Структура и функция артерий могут быть улучшены, а риск сердечно-сосудистых заболеваний снижен за счет потребления какао, чая, кофе, кисломолочных продуктов, рыбы, орехов, семян, цельного зерна, бобовых и оливкового масла. Кроме того, пищевое ограничение натрия снижает артериальное давление и артериальную жесткость [32].

В то же время, несмотря на неоспоримое положительное влияние поведенческих стратегий на продолжительность жизни, долгосрочная приверженность этим привычкам, как правило, низкая. Таким образом, использование фармацевтических препаратов для предупреждения ускоренного старения представляет более надежную альтернативу. Ключевыми сигнальными каскадами, регулируемые ограничением калорий, являются механическая мишень рапамицина (mTOR), аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (AMPK) и пути сиртуина (сиртуины (англ. sirtuins или Silent Information Regulator 2 proteins, SIR2) – семейство эволюционно консервативных НАД-зависимых белков, обладающих деацети-

лазной или АДФ-рибозилтрансферазной активностью. Эволюционно сохраненные медиаторы долголетия) [3]. Старение нарушает регуляцию этих путей, и их фармацевтическая коррекция увеличивает продолжительность жизни у различных видов, включая млекопитающих [3, 4].

Рапамицин, ингибитор mTOR, который также активирует AMPK, обычно используется в качестве иммунодепрессанта у реципиентов с трансплантацией органов и в качестве антипролиферативного агента при лечении некоторых видов рака. По сравнению с другими иммунодепрессантами рапамицин снижает артериальную ригидность, артериальное давление и КИМ (комплекс имтима-медиа) сонной артерии у реципиентов почечного трансплантата, что свидетельствует о его васкулозащитных свойствах. Кроме того, рапамицин и его аналоги проявляют антиатеросклеротические свойства в доклинических моделях и используются для предотвращения рестеноза в стенке и васкулопатии сердечного аллотрансплантата. Тем не менее использование рапамицина для ангиопротекции при старении ограничено его неблагоприятными побочными эффектами, включая гипергликемию, гиперлипидемию и резистентность к инсулину [34]. В ходе продолжающихся исследований проверяются аналоги рапамицина в поисках более безопасной альтернативы, и есть информация о некоторых положительных эффектах, включая иммуностимуляцию и снижение частоты инфекционных заболеваний у пожилых людей [35].

Метформин – наиболее назначаемый препарат для лечения СД2 и дает небольшое количество побочных эффектов. Помимо повышения чувствительности к инсулину, метформин нацелен на ряд возрастных механизмов, включая активацию AMPK и ингибирование mTOR. Прием метформина снижает показатели сосудистого возраста, включая артериальную жесткость, эндотелиальную дисфункцию и показатели МСКТ (мультиспиральной компьютерной томографии) сердца, уменьшает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность [4].

Ресвератрол – это полифенол, естественно присутствующий в красном вине, винограде и других ягодах. Он активирует sirtuin-1 и AMPK и ингибирует путь mTOR. Ресвератрол показал васкулопротекторные эффекты на доклинических моделях, а клинические испытания продемонстрировали умеренное снижение систоли-

ческого артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью и гликемией у пациентов с СД2. Однако сообщалось о некоторых нежелательных побочных эффектах, таких как возможное снижение положительного эффекта физических упражнений у пожилых людей [36]. Никотинамид-аденин-динуклеотидные предшественники, такие как никотинамид-рибозид и никотинамид-монопнуклеотид являются еще одной группой активаторов сиртуина с доказанным замедлением старения сосудов у мышей. Предварительные исследования на людях позволили предположить их потенциальное применение для снижения артериальной ригидности и артериального давления [37].

Вмешательства, направленные на процесс воспаления, становятся потенциальной терапией против старения сосудов [32]. Блокада фактора некроза опухоли- $\alpha$  снижает артериальную жесткость и КИМ сонной артерии у пациентов с ревматоидным артритом, а ингибирование интерлейкина-1 $\beta$  снижает риск рецидивов сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с перенесенным инфарктом миокарда и повышенным уровнем С-реактивного белка. Тем не менее использование противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелой патологией ограничено повышенным риском смертельных инфекций [32,38].

Поскольку дисбиоз кишечника способствует воспалению, введение пребиотиков и пробиотиков может принести дополнительную пользу [9]. Кроме того, ряд препаратов, широко назначаемых для лечения хронических возрастных заболеваний сосудов, таких как аспирин, статины и антигипертензивные препараты, также могут считаться антивозрастными лекарственными средствами. Однако эти соединения в настоящее время не назначаются здоровым людям [4].

## ВЫВОДЫ

Возрастное повреждение сосудов зависит не только от наследственных факторов, но и от образа жизни, окружающей среды и сопутствующих заболеваний. В связи с этим, оценка риска развития сосудистых заболеваний для выработки рекомендаций по их ранней профилактике должна основываться не на хронологическом, а на биологическом возрасте. В настоящее время описано множество биомаркеров биологического возраста. Тем не менее необходимы дополни-

тельные исследования для проверки и уточнения существующих биомаркеров старения и определения более точных, простых и надежных индикаторов.

Существующие в настоящее время различные антивозрастные стратегии, способствующие здоровому старению и откладывающие появление возрастных сосудистых заболеваний, имеют низкую приверженность, кроме лекарственного вмешательства. В то же время фармацевтический подход для отсрочки старения у здоровых людей вызывает споры из-за его побочных эффектов при долгосрочном приеме, порой превышающих преимущества. Однако ясно, что антивозрастные вмешательства должны быть направлены на увеличение продолжительности здоровья, а не просто на увеличение продолжительности жизни. Стратегии по содействию здоровому старению не только принесут пользу человеку, но и уменьшат медицинскую, экономическую и социальную нагрузки на государства, связанные с прогрессирующим старением мировой популяции.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, et al. Concept of extremes in vascular aging. *Hypertension*. 2019; 74: 218-228. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655
2. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological age predictors. *EBioMedicine*. 2017; 21: 29-36. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046
3. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194-217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
4. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, et al. Biological versus chronological aging. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 8: 919-930. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.062
5. Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genomewide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013; 49: 359-367. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.016
6. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013; 14: R115. DOI: 10.1186/s13059-015-0649-6
7. Fransquet PD, Wrigglesworth J, Woods RL, et al. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epigenetics*. 2019; 11: 62. DOI: 10.1186/s13148-019-0656-7
8. Fuster JJ, Walsh K. Somatic mutations and clonal hematopoiesis: unexpected potential new drivers of age-related cardiovascular disease. *Circ Res*. 2018; 122: 523-532. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312115
9. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15: 505-522. DOI: 10.1038/s41569-018-0064-2
10. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: a player in aging and a target for antiaging intervention. *Ageing Res Rev* 2017; 35: 36-45. DOI: 10.1016/j.arr.2017.01.001
11. Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О. и др. Старение и гормон роста: предположения и факты (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 12 (64): 708-715. Bulgakova SV, Treneva EV, Zakharova NO, et al. [Aging and growth hormone: assumptions and facts (literature review)]. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 12 (64): 708-715. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-708-715 Russian.
12. Булгакова С.В., Овчинникова Е.А., Захарова Н.О. и др. Состояние микроциркуляторного русла при сочетанном течении ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких у пациентов старческого возраста. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020; 1: 1-16. Bulgakova SV, Ovchinnikova EA, Zakharova NO, et al. [Study the state of microcirculation system in co-morbid coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease in old age]. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020; 1: 1-16. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00001 Russian.
13. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flowmediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019; 40: 2534-2547. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz350
14. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, et al. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142: w13705. DOI: 10.4414/smw.2012.13705
15. Wang Y, Osborne MT, Tung B, et al. Imaging cardiovascular calcification. 2018; 7: e008564. DOI: 10.1161/JAHA.118.008564
16. Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, et al. The association of coronary artery calcium with noncardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2016; 9: 568-576. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.09.020
17. Nilsson Wadström B, Fatehali AH, Engström G, et al. A Vascular Aging Index as independent predictor of cardiovascular events and total mortality in an elderly urban population. *Angiology*. 2019; 70: 929-937. DOI: 10.1177/0003319719857270
18. Kim S, Myers L, Wyckoff J, et al. The frailty index outperforms DNA methylation age and its derivatives as an indicator of biological age. *GeroScience*. 2017; 39: 83-92. DOI: 10.1007/s11357-017-9960-3
19. Marais GAB, Gaillard JM, Vieira C, et al. Sex gap in aging and longevity: can sex chromosomes play a role? *Biol Sex Differ*. 2018; 9: 33. DOI: 10.1186/s13293-018-0181-y
20. Min KJ, Lee CK, Park HN. The lifespan of Korean eunuchs. *Curr Biol*. 2012; 22: R792-3. DOI: 10.1016/j.cub.2012.06.036
21. Булгакова С.В., Романчук Н.П. Половые гормоны и когнитивные функции: современные данные. *Бюллетень науки и практики*. 2020; 3: 69-95. Bulgakova S, Romanchuk P. [Sex hormones and cognitive functions: current data]. *Bulletin of Science and Practice*. Russian. 2020; 3: 69-95. DOI: 10.33619/2414-2948/52/09
22. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16: 555-74. DOI: 10.1038/s41569-019-0211-4
23. Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians

- and their offspring. *Aging (Albany NY)* 2015; 7: 1159-1170. DOI: 10.18632/aging.100861
24. Hjelmborg JB, Iachine I, Skytthe A, et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet.* 2006; 119: 312-21. DOI: 10.1007/s00439-006-0144-y
  25. Lee D, Brellenthin AG, Thompson PD, et al. Running as a key lifestyle medicine for longevity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017; 60: 45-55. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.03.005
  26. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation.* 2016; 133: 187-225. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585
  27. Karimi M, Castagni R, Delpierre C, et al. Early life inequalities and biological ageing: a multisystem biological health score approach in understanding society. *J Epidemiol Community Health.* 2019; 73: 693-702. DOI: 10.1136/jech-2018-212010
  28. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017; 389: 1238-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
  29. Castro Cabezas M, Burggraaf B, Klop B. Dyslipidemias in clinical practice. *Clin Chim Acta.* 2018; 487: 117-25. DOI: 10.1016/j.cca.2018.09.010
  30. Hamczyk MR, del Campo L, Andrijs V. Aging in the cardiovascular system: lessons from Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Annu Rev Physiol.* 2018; 80: 27-48 DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121454
  31. Oshima J, Sidorova JM, Monnat RJ. Werner syndrome: clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions. *Ageing Res Rev.* 2017; 33: 105-14. DOI: 10.1016/j.arr.2016.03.002
  32. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, et al. Strategies for achieving healthy vascular aging. *Hypertension.* 2018; 71: 389-402. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10439
  33. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 673-83. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2
  34. Silva AL, Fusco DR, Nga HS, et al. Effect of sirolimus on carotid atherosclerosis in kidney transplant recipients: data derived from a prospective randomized controlled trial. *Clin Kidney J.* 2018; 11: 846-52. DOI: 10.1093/ckj/sfy041
  35. Mannick JB, Morris M, Hockey HP, et al. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. *Sci Transl Med.* 2018; 10: eaaq1564. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaq1564
  36. Springer M, Moco S. Resveratrol and its human metabolites – effects on metabolic health and obesity. *Nutrients.* 2019; 11: 143. DOI: 10.3390/nu11010143
  37. Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, et al. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun.* 2018; 9: 1286. DOI: 10.1038/s41467-018-03421-7
  38. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, et al. Effect of 1-year anti-TNF- $\alpha$  therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens.* 2012; 25: 644-50. DOI: 10.1038/ajh.2012.12

Поступила 03.06. 2020

Принята к опубликованию 04.08.2020

Received 03.06. 2020

Accepted 04.08.2020

### Сведения об авторах

Булгакова Светлана Викторовна – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099 г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Тел.: 8 (927) 712-83-57. E-mail: osteoporosis63@gmail.com. ORCID 0000-0003-0027-1786.

Захарова Наталья Олеговна – д. м. н., профессор, профессор кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099 г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: nozakharova@mail.ru. Тел.: 8 (927) 265-91-74. ORCID 0000-0001-7501-830X.

Тренева Екатерина Вячеславовна – к. м. н., доцент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099 г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Тел.: 8 (987) 915-55-79. E-mail: geriatriy@mail.ru. ORCID 0000-0003-0097-7252.

Николаева Алла Валентиновна – к. м. н., доцент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099 г. Самара, ул. Чапаевская, 89. Тел.: 8 (902) 293-22-36. E-mail: geriatriy@mail.ru. ORCID 0000-0003-5168-5481.

### About the authors

Svetlana V. Bulgakova – Sc. D. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Geriatrics and Ageing Endocrinology, Samara State Medical University. Tel.: +7 (927) 712-83-57, e-mail: osteoporosis63@gmail.com. ORCID 0000-0003-0027-1786

Prof. Natalya O. Zakharova – Sc. D. in Medicine, Professor of the Department of Geriatrics and Ageing Endocrinology, Samara State Medical University. Tel.: +7 (927) 265-91-74, e-mail: nozakharova@mail.ru. ORCID 0000-0001-7501-830X

Ekaterina V. Treneva – Sc. D. in Medicine, Associate Professor, Department of Geriatrics and Ageing Endocrinology, Samara State Medical University. Tel.: +7 (987) 915-55-79, e-mail: geriatriy@mail.ru. ORCID 0000-0003-0097-7252

Alla V. Nikolaeva – Sc. D. in Medicine, Associate Professor, Department of Geriatrics and Ageing Endocrinology, Samara State Medical University. Tel.: +7 (902) 293-22-36, e-mail: geriatriy@mail.ru. ORCID 0000-0003-5168-5481



Е. В. АРТЮШКОВА

## УВЕЛИЧЕНИЕ УРОВНЯ ГАММА-БУТИРОБЕТАИНА – ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

*Кафедра фармакологии Курского государственного медицинского университета,  
Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: eartyushkova@mail.ru*

Проведенные экспериментальные исследования позволяют заключить, что препарат «кардионат» (3-(2,2,2-триметилгидразиний пропионата дигидрат) в дозе 80 мг/кг оказывает выраженное эндотелио- и кардиопротективное действие на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота, что выражается в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов, снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции до уровня интактных животных, а также в полном предупреждении снижения содержания стабильных метаболитов оксида азота. Одновременно результаты нагрузочных проб выявили предотвращение повышения адренореактивности и истощения миокардиального резерва.

Морфологические исследования обнаружили ограничение под влиянием кардионата 80 мг/кг увеличения поперечного диаметра кардиомиоцитов у животных с L-NAME-индуцированной патологией.

Обсуждается возможность использования препаратов, увеличивающих уровень гамма-бутиробетаина, как нового направления при коррекции эндотелиальной дисфункции.

*Ключевые слова:* эндотелиальная дисфункция, оксид азота, гамма-бутиробетаин, препарат «кардионат» (3-(2,2,2-триметилгидразиний пропионата дигидрат).

E. V. ARTYUSHKOVA

### THE INCREASE OF GAMMA-BUTYROBETAINE'S LEVEL IS A PHARMACOLOGICAL TARGET FOR CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

*The department of pharmacology, Kursk State Medical University,  
Russia, 305041, Kursk, K. Marks str., 3. E-mail: eartyushkova@mail.ru*

The carried out experimental investigations allow to conclude that the medicinal preparation «cardionate» (3-(2,2,2-trimethylhydrazinium propionate dihydrate) of 80 mg/kg dose rendered expressed endothelioprotective action on the model of L-NAME-induced deficiency of nitric oxide, what was evident in the prevalence of endotheliodependent vessel relaxation, decrease of endothelium dysfunction coefficient up to intact animal level and absolute prevention of decrease of nitric oxide's stable metabolites. Simultaneously the results of exercise test found out averting of the increase of adrenoreactivity and exhausting of miocardial reserve.

The morphological investigations found out the restriction of increase of cardiac myocyte's transversal diameter in the animals with L-NAME-induced pathology due to the influence of the medicinal preparation «cardionate» of 80 mg/kg dose.

The possibility of the drug use increasing gamma-butyrobetaine's level is discussed as a new trend for correction endothelial dysfunction.

*Key words:* endothelial dysfunction, nitric oxide, gamma-butyrobetaine, the medicinal preparation «cardionate» (3-(2,2,2-trimethylhydrazinium propionate dihydrate).

#### Введение

Доказательства ведущей роли дисфункции эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, в настоящее время весьма убедительны [2, 9]. Изучение состояния сосудистой стенки и поиск возможностей целенаправленного лечения эндотелиальной дисфункции являются важными клинико-экспериментальными задачами.

Ведущим механизмом, лежащим в основе эндотелиальной дисфункции, является снижение образования и биодоступности оксида азота (NO) [3, 12]. При этом основными причинами дефицита NO в эндотелиальных клетках могут быть: сниженное содержание предшественника NO-L-аргинина, снижение экспрессии или активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), недостаток

кофакторов синтеза NO (особенно тетрагидробиоптерина), повышение уровня эндогенных ингибиторов eNOS асимметричного диметиларгинина (ADMA), повышенное образование реактивных форм кислорода (в частности, супероксид-аниона), а также липопропротеидов низкой плотности (особенно их окисленных форм) [15].

Сегодня известно о положительном влиянии на функциональное состояние эндотелия препаратов различных фармакологических групп. Так, нитраты восстанавливают дефицит эндогенного NO, ингибиторы АПФ помимо снижения синтеза АТ II препятствуют разрушению кининов, антагонисты кальция тормозят активность АТ II и эндотелина в гладких мышцах сосудов, усиливая вазодилататорный эффект NO, ингибиторы эндотелин-превращающего фермента и антагонисты

**Влияние препарата «кардионат» на коэффициент эндотелиальной дисфункции и исходные показатели сократимости левого желудочка сердца крыс при моделировании L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота (M±m, n=10)**

Серия	КЭД, усл. ед.	ЛЖД, мм рт. ст.	+dp/dtmax мм рт. ст./с	-dp/dtmax мм рт. ст./с
Интактные	1,1±0,1	104,3±5,6	6878±603	-4093±387
Получавшие L-NAME	4,9±0,6*	158,4±4,6*	9582±320*	-5577±216*
Получавшие L-NAME + кардионат (80 мг/кг)	1,3±0,1**	154,6±10,8*	9393±398*	-5367±245*

**Примечание:** \* – при  $p < 0,05$  в сравнении с интактными,  
\*\* – при  $p < 0,05$  в сравнении с L-NAME,  
КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции,  
ЛЖД – левожелудочковое давление,  
+dp/dtmax – максимальная скорость нарастания левожелудочкового давления,  
-dp/dtmax – максимальная скорость снижения левожелудочкового давления.

рецепторов эндотелина-1 тормозят активность пептида [14]. Кроме того, получены научные факты, подтверждающие, что ингибиторы окисления свободных жирных кислот (триметазидин, милдронат), увеличивая количество гамма-бутиробетаина, способны осуществлять индукцию биосинтеза NO.

В этой связи большой практический интерес представляет комплексное лечение эндотелиальной дисфункции с цитопротекторами метаболического действия, участвующими в сохранении NO-индуцированных сигнальных путей в сосудах [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов препарата «кардионат» (милдронат) производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (3-(2,2,2-триметилгидразиний пропионата дигидрат) в условиях моделирования L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

### Методика исследования

Эксперименты выполнены на 30 половозрелых самцах крыс линии Wistar массой 180–220 г.

С целью моделирования эндотелиальной дисфункции вводился внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут. в течение 7 дней N-нитро-L-аргининметиловый эфир (L-NAME-неселективный блокатор NO-синтазы) [13].

Исследуемый препарат «кардионат» в дозе 80 мг/кг вводили в течение 7 дней внутривенно, за 30 минут до внутривенного введения L-NAME в дозе 25 мг/кг.

Эндотелийзависимая (ЭЗР) и эндотелийнезависимая (ЭНЗР) сосудистые реакции оценивались посредством проведения функциональных сосудистых проб с внутривенным введением ацетилхолина (40 мг/кг) [16] и нитропруссид натрия (30 мг/кг) [4]. Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемым препаратом оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД) [13].

В качестве биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции определяли стабильные метаболиты NO в депротеинизированной сыворотке крови путем

количественного определения суммарных нитратов и нитритов колориметрическим методом [11].

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных, находящихся на управляемом дыхании, катетеризировали полость левого желудочка и проводили нагрузочные пробы в представленной последовательности: проба на адренореактивность (внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида 1,10–5 моль/л из расчета 0,1 мл на 100 г), нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 сек.) [6].

Для морфологического подтверждения развития моделируемых патологических процессов и в комплексной оценке эффективности препаратов проведено гистологическое исследование сердца [1].

Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования

Длительное, в течение 7 суток, однократное внутривенное введение L-NAME в дозе 25 мг/кг привело к стойкому повышению АД до значений САД 169,4±6,3 мм рт. ст. и ДАД 131,4±5,0 мм рт. ст.

В ходе эксперимента получено, что изучаемый препарат «кардионат» в дозе 80 мг/кг не предотвращал развития выраженной гипертензии и значения САД и ДАД составляли соответственно 165±6,2 и 133,3±4,9 мм рт. ст. и были достоверно выше соответствующих значений интактных животных: 137,7±3,7 мм рт. ст. и 101,9±4,3 мм рт. ст.

Результаты проведения функциональных проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у животных с L-NAME-индуцированной патологией на фоне лечения препаратом «кардионат» позволили установить, что капсулы «кардионат» в дозе 80 мг/кг достоверно снижали КЭД до значения 1,3±0,1 по сравнению с группой животных, не получавших лечения (табл. 1).

При переводе животных на управляемое дыхание обнаружено, что исходные показатели сократимости

**Влияние препарата «кардионат» на функциональные возможности миокарда при проведении нагрузочных проб на фоне моделирования дефицита оксида азота введением L-NAME в дозе 25 мг/кг внутривенно ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )**

Группа животных	Адренореактивность (ЛЖД, мм рт. ст.)	Исчерпание миокардиального резерва (%)
Интактные	203,3±9,2	83,6±2,1
Получавшие L-NAME	254,2±7,8*	66,0±2,3*
Получавшие L-NAME + кардионат (80 мг/кг)	221,4±6,7**	79,6±3,4**

**Примечание:** \* – при  $p < 0,05$  в сравнении с интактными,  
\*\* – в сравнении с L-NAME,  
ЛЖД – левожелудочковое давление.

левого желудочка у животных, получавших L-NAME на фоне препарата «кардионат» 80 мг/кг, достоверно не отличались от таковых в контрольной группе (табл. 1).

В ходе выполнения работы также была исследована NO-продуцирующая функция эндотелия на основании определения в сыворотке крови нитратов и нитритов – суммарного уровня стабильных конечных метаболитов оксида азота ( $NO_x$ ). Получено, что кардионат на фоне L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота полностью предотвращает снижение содержания  $NO_x$ , увеличивая их концентрацию до  $106,3 \pm 9,1$  мкмоль по сравнению с контрольной группой, где данный показатель был на уровне  $61,2 \pm 8,2$  мкмоль.

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных с L-NAME-индуцированным дефицитом оксида азота проводились нагрузочные пробы (табл. 2).

При проведении пробы на адренореактивность в группе животных, получавших кардионат, выявлено достоверное снижение максимального подъема левожелудочкового давления (ЛЖД) в ответ на внутривенное введение адреналина. Таким образом, исследуемый препарат предотвращал повышение адренореактивности, вызванное L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункцией (табл. 2).

При проведении пробы на нагрузку сопротивлением кардионат предотвращал падение сократимости с 5-й на 25-ю секунду пережатия аорты. Так, миокардиальный резерв на 25-й секунде проведения пробы у интактных животных составил  $83,6 \pm 2,1\%$  от величины на 5-й секунде. В контрольной группе (L-NAME-индуцированный дефицит NO) –  $66,0 \pm 2,3\%$ . Тогда как результат у животных, получавших кардионат, оказался в промежуточном положении, сохраняя значение ЛЖД на уровне  $79,6 \pm 3,4\%$  (табл. 2).

Учитывая, что проба на нагрузку сопротивлением направлена на выявление инотропного резерва, анализ полученных результатов проводился в сопоставлении с данными морфологических исследований. В ходе выполнения экспериментов в сердцах животных контрольной группы обнаружена гипертрофия кардиомиоцитов левого желудочка – до  $18,5 \pm 0,9$  мкм по сравнению с интактными животными, у которых диаметр кардиомиоцитов был равен  $9,1 \pm 0,1$  мкм, при окраске гематоксилин-эозином выявлялись сегментарные или тотальные повреждения кардиомиоцитов контрактурного типа. Исследуемый препарат почти полностью предотвращал развитие гипертрофии миокарда, что

подтверждалось снижением поперечного диаметра кардиомиоцитов до  $13,1 \pm 1,1$  мкм.

### Обсуждение

В настоящее время не существует препаратов для специфической коррекции эндотелиальной дисфункции, поэтому большую ценность представляют данные о влиянии лекарственных средств на функциональные характеристики эндотелия. Результаты оценки эффективности фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции на ADMA-подобной модели дефицита оксида азота позволяют раскрыть перспективу использования цитопротектора метаболического ряда препарата «кардионат» как существенного дополнения к существующим методам лечения сердечно-сосудистых заболеваний препаратами с доказанной эндотелиопротективной активностью.

Механизм действия кардионата сходен с некоторыми представителями фармакологической группы средств метаболической терапии, для которой характерно переключение энергоснабжения клеток с жирных кислот на аэробный гликолиз и ограничение ацидоза, однако милдронат имеет свои специфические черты: он индуцирует биосинтез NO в эндотелии кровеносных сосудов, уменьшая сопротивление периферических кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов, увеличивая эластичность мембран эритроцитов, а также улучшает действие ферментов, обеспечивающих перенос макроэргических соединений и ионов.

Длинноцепочечные жирные кислоты переносятся через мембраны митохондрий при помощи карнитина. Кардионат обратимо ограничивает скорость его биосинтеза. Таким образом, путем уменьшения концентрации карнитина снижаются проникновение и накопление жирных кислот в митохондриях, но не тормозится метаболизм короткоцепочечных жирных кислот и не происходит токсического воздействия на митохондрии [18].

Кардионат обладает способностью обратимо ингибировать активность гамма-бутиробетаингидроксилазы, вследствие чего уменьшается количество карнитина и возрастает уровень гамма-бутиробетаина (ГББ) в клетке. Последний, в свою очередь, вызывает индукцию оксида азота, который является в том числе и медиатором NO-эргической стресс-лимитирующей системы, универсальным регуляторным фактором процесса срочной и долговременной адаптации при адекватной стресс-реакции [10, 8].

Структура сложного этилового эфира  $\gamma$ -бутиробетаина поразительно напоминает структуру ацетилхолина. Интервал между положительно и отрицательно наполненные полюсами в обеих молекулах почти идентичен, что предполагает возможность существования определенной системы передачи сигнала, основанной на сложных эфирах ГББ. Возможность существования такой системы предполагается увеличением уровней ГББ у стрессированных животных и холинергической активности сложных эфиров ГББ. Предложенный гипотетический механизм мог состоять из следующих шагов: а) милдронат смещает равновесие между гидроксильрованием ГББ к карнитину и эстерификации ГББ к сложным эфирам ГББ; б) эфир ГББ воздействует на его определенный рецептор; эстераза ГББ (действующая как ацетилхолинэстераза) гидролизует сложный эфир; в) гидролиз сложного эфира ГББ запускает передачу сигнала. Недавно опубликованные данные *in vitro* исследований показали, что сложный метиловый эфир ГББ – мощный агонист в мускариновых рецепторах ацетилхолина; сродство ГББ на эти рецепторы намного ниже. Компьютерная модель межмолекулярных взаимодействий между этилом ГББ и сложными метиловыми эфирами и активным центром эстеразы ацетилхолина указывает, что ацетилхолин и сложный этиловый эфир ГББ имеют те же самые обязательные центры, и предлагает возможный гидролиз сложных эфиров ГББ этим ферментом [17].

Вышеназванные факты подтвердились результатами наших исследований, которые свидетельствуют о защитном действии кардионата (80 мг/кг), выражающемся в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов и снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции КЭД до уровня интактных животных, а также в полном предупреждении снижения нитрит-ионов ( $\text{NO}_x$ ). Возможно, данный факт обусловлен тем, что 3-(2,2,2-триметилгидразиний пропионата дигидрат) способствует появлению физиологически регулируемого количества  $\text{NO}$ , позволяющего организму самому осуществить необходимый для него уровень защиты в отношении свободных радикалов и тем самым максимально увеличить биодоступность и продукцию оксида азота.

Результаты исследования функционального состояния миокарда при проведении нагрузочных проб подтвердили наличие кардиопротективного эффекта препарата «кардионат». Так, на модели L-NAME-индуцированной гипертензии мы получили результаты нагрузочных проб, которые выявили предотвращение повышения адренореактивности и уменьшение исчерпания миокардиального резерва. Морфологические исследования подтвердили данные функциональных проб, показав ограничение под влиянием кардионата 80 мг/кг увеличения поперечного диаметра кардиомиоцитов по сравнению с группой нелеченых животных.

Кардиопротективные свойства исследуемого препарата при L-NAME индуцированном дефиците оксида азота можно объяснить предотвращением целого каскада негативных окислительных реакций, ведущих к нарушению целостности клеточных мембран, угнетению ферментативных систем эндотелио- и кардиомиоцитов, нарушению  $\text{NO}$ -зависимого тонуса коронарных артерий [7, 12].

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование позволяет заключить, что препарат «кардионат» в дозе 80 мг/кг оказывает выраженное эндотелио- и кардиопротективное действие на модели L-NAME-индуцированного дефицита  $\text{NO}$ , что свидетельствует о прямом метаболическом действии препарата и его вкладе в  $\text{NO}$ -эргическую систему за счет увеличения уровня гамма-бутиробетаина и подтверждает перспективность

дальнейшего доклинического и клинического изучения в качестве потенциального эндотелиопротектора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Автандилов Г. Г.* Основы патолого-анатомической практики. – М.: РМАПО, 1994. – 512 с.
2. *Беленков Ю. Н.* Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция) / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев. – М.: ООО «Инсайт полиграфик», 2002. – 86 с.
3. *Белоусов Ю. Б.* Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертонии: методы коррекции / Ю. Б. Белоусов, Ж. Н. Намсараев // Фарматека. – 2000. – № 6. – С. 62–72.
4. *Галаган М. Е.* Гипотензивное действие оксида азота, продуцируемого из экзо-и эндогенных источников / М. Е. Галаган, А. В. Широколова, А. Ф. Ванин // Вопр. мед. химии. – 1991. – Т. 37. – № 1. – С. 67–70.
5. *Граник В. Г.* Оксид азота ( $\text{NO}$ ). Новый путь к поиску лекарств: Монография / В. Г. Граник, Н. Б. Григорьев. – М.: Вузовская книга, 2004. – 360 с.
6. *Гурбанов К. К.* Сравнительная оценка антиишемического действия верапамила на разных моделях ишемии миокарда / К. К. Гурбанов, Г. В. Ковалев, А. А. Паперно // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т. 54. – № 4. – С. 21–23.
7. *Зенков Н. К.* Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова. – М.: МАИК «Наука / Интерпериодика», 2001. – 343 с.
8. *Калвиньш И. Я.* Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания // Цереброкardiaльная патология – новое в диагностике и лечении: Материалы III Междунар. симп. – Судак, 2001. – С. 3–16.
9. *Маколкин В. И.* Артериальная гипертензия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10. – № 19. – С. 862–864.
10. *Мальшев И. Ю.* Стресс, адаптация и оксид азота / И. Ю. Мальшев, Е. Б. Манухина // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып. 7. – С. 992–1006.
11. *Метельская В. А.* Возможности лабораторной оценки  $\text{NO}$ -продуцирующей функции эндотелия // Клинич. и лаб. диагностика. – 2004. – № 9. – С. 86.
12. *Небиеридзе Д. В.* Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии // CONSILIUM MEDICUM: Системные гипертензии (прилож.). – 2005. – Т. 7. – № 1. – С. 31–38.
13. *Покровский М. В.* Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М. В. Покровский, В. И. Кочкаров, Т. Г. Покровская // Российский журнал иммунологии. – 2006. – Т. 9. – С. 60–61.
14. *Романовская Г. А.* Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции / Г. А. Романовская, Е. В. Акатова, Г. Н. Гороховская и др. // Фарматека. – 2005. – № 9. – С. 50–56.
15. *Feletou M.* Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder / M. Feletou, P. M. Vanhoutte // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 21. – P. 377–385.
16. *Laursen J. B.* Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension / J. B. Laursen, S. Rajagopalan, Z. Galis et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 588–593.
17. *Sjakste N.* Endothelium- and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: Possible link to the antischlemic activities of mildronate / N. Sjakste, A. L. Kleschyov, J. L. Boucher, et al // Eur J Pharmacol. – 2004. – Vol. 495. – P. 67–73.
18. *Spaniol M.* Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency / M. Spaniol, H. Brooks, L. Auer et al. // Eur. J. Biochem. – 2001. – Vol. 268. – P. 1876–1887.

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА КАРДИОНАТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Стаценко М.Е.<sup>1\*</sup>, Туркина С.В.<sup>1</sup>, Евтерева Е.Д.<sup>1</sup>, Спорова О.Е.<sup>2</sup>, Фабрицкая С.В.

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград; <sup>2</sup>Городская клиническая больница № 3, Волгоград

#### Резюме

Обследовано 60 пациентов в возрасте 45–65 лет с метаболическим синдромом (МС), страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III функционального класса в раннем постинфарктном периоде. Больные были рандомизированы на две группы по 30 человек. В основной группе к базисной терапии ХСН был добавлен Кардионат (мельдоний, ЗАО “Макиз-Фарма”, Россия) в дозе 1,0 г/сутки. Продолжительность исследования составила 12 недель.

Показано, что цитопротектор Кардионат в составе комплексной терапии ХСН у больных с МС способствует снижению степени выраженности сердечной недостаточности, улучшению переносимости физической нагрузки.

Включение препарата Кардионат в комбинированную терапию ХСН у больных с МС сопровождается ростом фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), регрессом морфофункциональных нарушений миокарда ЛЖ, благоприятным влиянием на функциональное состояние почек.

В комплексном лечении у больных ХСН с МС Кардионат оказывает положительное влияние на липидный и углеводный обмен, уменьшает степень выраженности инсулинорезистентности.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, Кардионат, инсулинорезистентность, углеводный и липидный обмен.

В настоящее время распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России составляет 7% (7,9 млн. человек) и, несмотря на большой набор лекарственных препаратов и усилия врачей, прогноз при данной патологии остается крайне неблагоприятным: отмечается рост частоты встречаемости терминальной ХСН (III–IV ФК), которая уже достигла 2,1% (2,4 млн. человек) [7], а смертность больных ХСН в общей популяции в 4–8 раз превышает таковую от онкологических заболеваний [18].

По данным исследований “Эпоха-ХСН” и “Эпоха-О-ХСН”, в России наиболее часто (в 66% случаев) встречается ХСН ишемической этиологии, а после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) трудоспособность из-за ХСН в течение 6 лет теряют 22 % мужчин и 46 % женщин [1]. Другими важными факторами риска развития ХСН являются артериальная гипертензия [1], ожирение [17] и дислипидемия [19]. В последнее десятилетие теория патофизиологии ХСН обогатилась новыми знаниями. Было установлено, что такие патофизиологические механизмы, как инсулинорезистентность [20], воспаление [13], окислительный стресс [22] могут играть не меньшую роль в формировании ХСН, чем артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда. В исследовании The Cardiovascular Health Study [21] показано, что наличие метаболического синдрома (МС) у лиц пожилого возраста ассоциировано с риском развития

ХСН вне зависимости от присутствия ишемической болезни сердца. А сочетание ХСН с МС не только снижает качество жизни, но и драматически ухудшает прогноз выживаемости пациентов [12].

Результаты многочисленных контролируемых клинических исследований выдвинули на первый план в лечении ХСН нейрогормональную “разгрузку” с применением ингибиторов АПФ и бета – адреноблокаторов. Однако сохраняющийся неблагоприятный прогноз для пациентов с ХСН диктует необходимость поисков путей оптимизации терапии у данной категории пациентов с учетом воздействия на вновь выявленные патофизиологические механизмы.

Так как основным патологическим состоянием, возникающим при ишемической болезни сердца, является гипоксия, логичным представляется использование миокардиальных цитопротекторов (МЦ) как препаратов, повышающих устойчивость миокарда к кислородной недостаточности путем оптимизации синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов при меньшем потреблении кислорода. Таким образом, миокардиальные цитопротекторы, воздействуя на механизмы образования, транспорта и утилизации энергии, позволяют повысить эффективность работы миокарда и предотвратить развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Кроме того, недавно установлено, что МЦ могут также поло-

**Таблица 1**  
**Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование**

Показатель	Основная группа Кардионат	Контрольная группа
Число больных	30	30
Мужчины	20	21
Женщины	10	9
Средний возраст, лет	57,5 ± 4,04	56,4 ± 5
Дистанция 6 – минутной ходьбы, м	359,03±39,8	339,3±31,9
Ожирение	21 (70%)	23 (76%)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	31,1±2,1	32,5 ± 2,7

жительно влиять на обмен липидов и углеводов [4,9,10,11,15,16].

Одним из препаратов, обладающих выраженными цитопротекторными свойствами, является Кардионат (мельдоний, ЗАО “Макиз-Фарма”). Кардионат ограничивает транспорт, β-окисление и накопление в митохондриях свободных жирных кислот, активирует окисление глюкозы (аэробный гликолиз) в ишемизированном миокарде, способствует улучшению тканевой микроциркуляции. Проведены исследования, подтвердившие высокую **эффективность препарата Кардионат** в комбинированной терапии ишемической болезни сердца в **сочетании с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа** [6].

В другом исследовании применение препарата Кардионат в раннем постинфарктном периоде способствовало улучшению качества жизни пациентов, уменьшению болевого синдрома, обусловленного стенокардией напряжения [5]. В то же время в этих исследованиях не было изучено влияние препарата на липидный, углеводный обмен, инсулинорезистентность. Также нам не встретились сообщения о возможности применения кардионата у больных ХСН с метаболическим синдромом.

Целью данного исследования является сравнительное изучение клинической эффективности препарата Кардионат (мельдоний, ЗАО “Макиз-Фарма”) в составе комбинированной терапии ХСН у пациентов с метаболическим синдромом, перенесших инфаркт миокарда.

### Материал и методы

Исследование носило рандомизированный, проспективный, сравнительный характер. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом. Обследовано 60 пациентов в возрасте 45 – 65 лет с ХСН II-III функционального класса по классификации ОССН (2002) в раннем постинфарктном периоде (3-4 неделя от развития инфаркта миокарда). Все пациенты имели клинико – лабораторные проявления метаболического синдрома [3]. Исследование проводилось в стационарных и амбулаторных условиях.

**Таблица 2**  
**Влияние базисной терапии с включением препарата Кардионат на структурно-функциональные параметры сердца у больных с ХСН и метаболическим синдромом (M±m)**

Показатель	Основная группа Кардионат			Контрольная группа		
	исходно	через 12 недель	Δ,%	исходно	через 12 недель	Δ,%
ФВ	53,9±6,9	55,9±4,4	3,7	53,4±6,3	55,1± 4,5	3,2
КДР ЛЖ, мм	56,1±3,7	55,0±3,0	-2,0	55,3±5,2	54,1±4,9	- 2,2
КСР ЛЖ, мм	39,1±4,7	38,5±4,2	-1,5	39,0±5,07	38,07±4,7	- 2,4
Е/А	1,3±0,5	1,1±0,3	-15,4	1,09±0,2	1,1±0,2	0,9#
DT, мс	243,9±36,3	241,0±31,1	- 1,2	239,3±29,5	232,0±22,1	- 3,1
IVRT, мс	140,8±21,7	138,98±20,5	-1,3	137,3±18,5	133,6±18,1	- 2,7

**Примечание:** # – достоверность различий между группами (p<0,05)

**Таблица 3**  
**Влияние базисной терапии с включением препарата Кардионат на функциональное состояние почек у больных с ХСН и метаболическим синдромом (M±m)**

Показатель	Основная группа Кардионат			Контрольная группа		
	исходно	через 12 нед.	Δ,%	исходно	через 12 нед.	Δ,%
Креатинин крови, мкмоль/л	104,0±10,0	106,2±9,0	2,1	105,4±8,4	101,4±6,9	-3,8
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	58,8±16,8	61,0±27,6	3,7	56,6±17,4	57,2±11,3	1,1
% больных со сниженной СКФ	63,3	56,7	-10,4	50	36	-28
% больных с истощенным ФПР	36,7	16,7*	-54,5	30	23	-23,3#
МАУ, мг/сут	262,6±63,9	226,3±98,0	-13,8	261,7±110,7	247,6±74,8	-5,4

**Примечание:** \*- достоверность различий в сравнении с исходными показателями (p<0,05), # – достоверность различий между группами (p<0,05).

Больные были рандомизированы по принципу “1-2” на 2 группы: пациентам 1-й основной группы (30 человек) в дополнение к базисной терапии ХСН (эналаприл, бисопролол, аспирин, симвастатин, при необходимости – диуретики и нитраты) назначался Кардионат в дозе 1,0 г/сутки перорально. Вторая группа (30 человек) – контрольная – получала только базисную терапию ХСН. Продолжительность исследования составила 12 недель. Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой базисной терапии. Средние дозировки препаратов базисной терапии в 1-й и 2-й группе пациентов достоверно не различались. Исходная характеристика групп больных представлена в табл.1.

Для верификации функционального класса (ФК) ХСН были использованы критерии ОССН (2002) и тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) [7], которые определялись исходно и через 12 недель лечения. Клинические проявления ХСН у больных оценивали с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН [7].

Изучение морфофункционального состояния сердца проводили методом эхокардиографии на аппарате SONOLINE G 50 (Германия) в М- модальном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. Определяли: фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), время замедления трансмитрального кровотока (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT), отношение максимальной скорости раннего трансмитрального диастолического кровотока (Е) к максимальной скорости трансмитрального кровотока во время систолы предсердий (А) – Пик Е / Пик А.

Изучение функционального состояния почек включало: определение экскреции альбумина с мочой (МАУ), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, оценку значений функционального почечного резерва (ФПР) [8].

У всех пациентов проводилось изучение метаболических показателей, отражающих состояние углеводного (глюкоза крови натощак, глюкозотолерантный тест) и липидного обмена (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), индекс атерогенности (ИА), триглицериды (ТГ)). Инсулинорезистентность оценивали путем расчета индекса инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности) [2,14] по следующей формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) х инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5. Наличие инсулинорезистентности определяли при уровне индекса НОМА > 2,77.

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической ста-

Таблица 4

**Динамика показателей углеводного и липидного обменов у пациентов с ХСН и метаболическим синдромом на фоне включения в базисную терапию препарата Кардионат**

Показатель	Основная группа Кардионат			Контрольная группа		
	исходно	12 недель	Δ,%	исходно	12 недель	Δ,%
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	4,8±0,6	4,7±0,3	-2,1	5,37 ±0,4	5,32± 0,3	- 0,9
Глюкоза крови ч/з 2 часа после приема 75 г Glu, ммоль/л	7,7±0,7	7,4±0,4	- 4,0	7,47± 0,9	7,33 ±0,6	-1,9
Базальн. уровень инсулина, Ед/мл	24,2±12,1	19,8±8,0	- 18,2	14,73± 3,2	14,67 ±2,1	- 0,4#
Индекс Нота	5,1±2,5	4,5±1,9	- 11,8	3,55± 0,6	3,49 ±0,6	- 1,7#
Холестерин, ммоль/л	4,6±0,8	4,4±0,7	- 4,3	5,3±0,8	4,98±0,7	- 6,03
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,35	1,43±0,31	- 17,6	1,56±0,39	1,47±0,34	- 5,8#
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4 ±0,3	2,3± 0,4	- 4,2	3,05± 0,9	2,9 ±0,8	- 4,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 ± 0,2	1,1± 0,1	10	1,04± 0,2	1,17±0,2	12,5
ИА	3,7±1,0	3,0±0,8	- 18,9	4,3± 1,1	3,5 ±0,6	- 18,6

*Примечание:* # – достоверность различий между группами (p<0,05).

тистики. Использовали пакет статистических программ Microsoft Excel 2003, реализованных на PC IBM Pentium III. За статистическую достоверность различий принимали p<0,05.

**Результаты и обсуждение**

Добавление препарата Кардионат к базисной терапии пациентов с ХСН и МС сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке. По данным результата теста 6-минутной ходьбы в 1-й группе произошло увеличение дистанции на 15,5% vs 9,7% в контрольной группе.

По данным ШОКС, отмечено уменьшение выраженности сердечной недостаточности в основной группе на 31,4% vs 15,7% в группе базисной терапии (различия между группами при p<0,1).

Дополнительный прием препарата Кардионат способствовал замедлению прогрессирования сердечной недостаточности. В 1-й группе через 12 недель исследования количество больных с ХСН ФК II увеличилось на 25,1%, при одновременном снижении больных с ХСН ФК III на 28,7%. В контрольной группе процент больных с ХСН ФК II вырос только на 13,4%.

Терапия ХСН у больных с МС в обеих группах сопровождалась увеличением ФВ ЛЖ. (табл. 2). По завершении исследования у всех пациентов отмечалось уменьшение полостных размеров левого желудочка (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ) и улучшение показателей диастолической функции сердца. Однако полученные результаты как в основной, так и в контрольной группе, были недостоверны.

В проведенном исследовании выявлено, что включение в состав комбинированной терапии ХСН и МС препарата Кардионат сопровождалась положительным влиянием на функциональное состояние почек (табл.3). В группе больных, получавших карди-

онат, отмечено более заметное снижение уровня микроальбуминурии, а также достоверно уменьшилось количество больных с истощенным ФПР: в основной группе – на 54,5%, по сравнению с группой базисной терапии – на 23,3%. По –видимому, Кардионат, увеличивая синтез гамма – бутиробетаина, обладает вазодилатирующими свойствами, способствует улучшению кровоснабжения почек, восстановлению нарушенной внутриклубочковой гемодинамики.

В настоящем исследовании установлено благоприятное влияние включения в состав комбинированной терапии ХСН препарата Кардионат на метаболические показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен (табл.4). В основной группе больных к 12-й неделе исследования отмечалось более выраженное снижение инсулинорезистентности по сравнению с контрольной группой. Индекс Нота в группе пациентов, дополнительно принимавших кардионат, снизился на 11,8% vs 1,7% в контрольной группе (p<0,05).

В обеих группах больных на фоне терапии отмечена положительная динамика показателей липидного обмена: снижение уровня ХС ЛПНП при одновременном повышении уровня ХС ЛПВП. У пациентов обеих групп выявлено уменьшение индекса атерогенности, но снижение уровня ТГ крови было более выражено в группе больных, дополнительно принимавших Кардионат (различия между группами при p < 0.05).

Проблема коррекции метаболических нарушений, лежащих в основе формирования ХСН, особенно актуальна для больных с МС. Применение препарата Кардионат в составе комбинированной терапии ХСН, оказывающего положительное влияние на липидный и углеводный обмен, ведущего к снижению инсулинорезистентности может способствовать предотвращению прогрессирования сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом.



## Выводы

1. Дополнительное назначение препарата Кардионат в составе комбинированной терапии больных с ХСН на фоне МС сопровождается увеличением толерантности к физической нагрузке и снижением степени выраженности ФК ХСН.

2. Включение в состав комбинированной терапии ХСН у больных МС препарата Кардионат способствует уменьшению структурно-функцио-

нальных нарушений миокарда ЛЖ, достоверно уменьшает количество больных с истощенным ФПР и более существенно снижает уровень МАУ.

3. В составе комбинированной терапии ХСН Кардионат способствует снижению инсулинорезистентности и положительно влияет на углеводный и липидный обмен, что имеет принципиальное значение для больных ХСН и МС.

## Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН)// Сердечная Недостаточность 2004;5 (1):4-7.
2. Алишева Е.К., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Методы диагностики инсулинорезистентности// Артериальная гипертензия 2002; 1: 29-33.
3. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6), приложение 2:3-28.
4. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца// Российский медицинский журнал 2003;11 (21): 1185-1188.
5. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Шварц В.А. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде// Consilium Medicum 2010; 12 (5): 94-98.
6. Кузнецова А.В., Тепляков А.Т. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа// Фарматека 2007;3: 81-84.
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр)// Сердечная Недостаточность 2010; 1:3-63.
8. Нефрология: Руководство для врачей. Т.1 / Под ред. И.Е. Тареевой. РАМН. М.: Медицина.- 2000.
9. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е. и др. Применение милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа //Клиническая медицина 2007;7: 39-42.
10. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д. Эффективность мексикора у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом// Российский кардиологический журнал 2009; 6:49-55.
11. Сыркин А.Л., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет// Кардиология 2002; 6:24-31.
12. Aled W. Roberts, Andrew L. Clark, Klaus K. Witte. Review article: Left ventricular dysfunction and heart failure in metabolic syndrome and diabetes without overt coronary artery disease— do we need to screen our patients?// Diabetes and Vascular Disease Research 2009; 6 (3): 153-163.
13. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview// Heart 2004; 90: 464-470.
14. Bonora E., Targher G., Alberiche M., et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity// Diabetes Care 2000; 23: 57-63.
15. Fragasso G., Salerno A., Spoladore R. et al. Metabolic therapy of heart failure// Curr. Pharm. Des. 2008;14(25):2582-2591.
16. Fragasso G, Piatti PM, Monti L et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy// Am. Heart J. 2003; 146 (5): 1-8.
17. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure// N. Engl. J. Med. 2002;347:305-313.
18. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure// Heart 2000;83:596-602.
19. Raghava S. Velagaleti, MD; Joseph Massaro, PhD; Ramachandran S. Vasan, MD et al. Relations of Lipid Concentrations to Heart Failure Incidence// The Framingham Heart Study Circulation 2009;120:2345-2355.
20. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure// Eur. Heart J. 2000;21:1368-1375.
21. Takeki Suzuki, MD; Ronit Katz, PhD; Nancy Swords Jenny, PhD. Metabolic Syndrome, Inflammation, and Incident Heart Failure in the Elderly The Cardiovascular Health Study Circulation// Heart Failure 2008;1:242-248.
22. Wykretowicz A, Furmaniuk J, Smielecki J, et al. The oxygen stress index and levels of circulating interleukin-10 and interleukin-6 in patients with chronic heart failure// Int. J. Cardiol. 2004;94:283-287.

## Abstract

*This 12-week study included 60 patients (age 45-65 years) with metabolic syndrome (MS), chronic heart failure (CHF) of II-III functional class (FC), and recent myocardial infarction. The participants were randomised into two groups (n=30 for each). In the main group, standard CHF therapy was combined with Cardionate 1,0 g/d (meldonium, Makiz-Pharma, Russia). Cytoprotector Cardionate, as a part of complex CHF therapy in MS patients, improved CHF FC and exercise capacity, increased left ventricular (LV) ejection fraction, normalised LV myocardial structure and function, and improved renal function, also reducing insulin resistance severity and improving lipid and carbohydrate metabolism.*

**Key words:** Metabolic syndrome, chronic heart failure, Cardionate, insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism.

Поступила 22/07-2010

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (8442) 97-31-48

E-mail: statsenko@vistcom.ru

[Стаценко М.Е. (\*контактное лицо) – д.м.н., профессор, зав. кафедрой, проректор по научной работе, Туркина С.В. – к.м.н., доцент кафедры, Евтерева Е.Д. – аспирант кафедры, Спорова О.Е. – к.м.н., врач – кардиолог отделения кардиологии, Фабрицкая С.В. – ассистент кафедры].

предыдущей группе. В этих случаях имелись выраженные изменения периферических тканей в виде дерматита, которые поддерживали воспаление и провоцировали болевой синдром, дискомфорт. Вместе с тем к концу 2-й недели лечения дренирующими сорбентами заметно изменился характер раневого отделяемого (с серозно-гнояного до серозного), уменьшился болевой синдром, появились активные сочные грануляции.

В 1 случае у пациентки с гнойно-некротическими изменениями в язвенном дефекте через 1 нед применения диотевина отмечено активное очищение язвенной поверхности, на фоне которого возникло обильное кровотечение из грануляций, в связи с чем пациентка была госпитализирована в гнойное хирургическое отделение. У других пациентов каких-либо нежелательных явлений или осложнений в процессе лечения не наблюдалось.

Скорость очищения раны у пациентов с трофическими язвами в I–II стадии раневого процесса была неодинаковой и зависела в основном от площади язвенного дефекта и состояния окружающих его кожных покровов. Более быстрое очищение от гнойно-некротических тканей, появление грануляций, краевой эпителизации были характерны для язв небольших размеров (от 1 до 5 см<sup>2</sup>) с неизменными окружающими тканями.

В ходе лечения венозных язв путем применения дренирующих сорбентов и биологически активных перевязочных средств каких-либо изменений в клинической картине ХВН не выявлено.

Практически все пациенты отметили легкость наложения и снятия повязок. Лишь 5 больных вследствие пожилого возраста, тучности и сопутствующих заболеваний позвоночника были вынуждены прибегать во время перевязок к помощи родственников или медицинского персонала.

Таким образом, дренирующие сорбенты и БАК на их основе обеспечивают создание влажной среды, быстрое очищение раневой поверхности от фибрина, гноя, обладают бактерицидными свойствами благодаря активной необратимой сорбции раневого экссудата и микрофлоры, что способствует ускорению процессов репарации. Простота применения таких повязок и их невысокая стоимость повышают приверженность пациентов лечению. Это чрезвычайно важно, поскольку значительная часть пациентов с венозными трофическими язвами лечатся в амбулаторных условиях и оптимальное соотношение «простота—цена—эффективность» — один из приоритетов при выборе способа лечения.

### Рекомендуемая литература

Юрков А.В. Новинки в аптечке первой помощи // Медицинская сестра. – 2017; 2: 28–9.

Юрков А.В. Раны лечит дренирующий сорбент // Медицинская сестра. – 2017; 5: 28–30.

### THE EFFICACY AND SAFETY OF DRAINING SORBENTS AND BIOLOGICALLY ACTIVE DRESSINGS IN THE TREATMENT OF TROPHIC VENOUS ULCERS IN PHASE I OF WOUND HEALING

A. Yurkov, E. Tuzova

ООО «М.К. Асептика», Moscow

*Draining sorbents and biologically active draining sorbents based on them ensure the creation of a moist environment and rapid wound cleansing from fibrin and pus and have bactericidal properties due to the active irreversible sorption of wound exudate and microorganisms, thereby accelerating the repair processes.*

**Key words:** phlebology; chronic venous insufficiency of the lower extremities; trophic ulcers; treatment; sorbents.

## ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

**Е. Рябихин**, кандидат медицинских наук,

**М. Можейко**, доктор медицинских наук,

**Ю. Красильникова**,

**С. Савичева**,

**М. Потанина**

Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн – Международный центр «Здоровое долголетие»

**E-mail:** ryabiev@gmail.com

*Оцениваются безопасность и эффективность терапии никорандилом на фоне оптимальной медикаментозной терапии и его влияние на процесс ремоделирования и функцию левого желудочка (ЛЖ) у больных со стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ЛЖ.*

**Ключевые слова:** кардиология, терапия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России остается высокой, и в большинстве случаев она обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС). По данным Росстата, в 2011 г. в России находилось под наблюдением 7 млн 411 тыс. больных ИБС [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) развивается у 77,5% таких больных [2]. Хроническая ИБС может протекать сравнительно доброкачественно в течение многих лет. Постепенное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий (КА) и сердечной недостаточности приводят к снижению функциональной активности больных, а у некоторых из них — к острым осложнениям (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда — ИМ), которые бывают фатальными (внезапная сердечная смерть) [2–5]. Своевременно поставленный диагноз, правильная стратификация риска осложнений, назначение полноценного медикаментозного, а в необходимых случаях — инвазивного лечения способны улучшить качество жизни и существенно снизить заболеваемость и смертность [3, 6].

Поскольку главная цель лечения хронической ИБС — снижение заболеваемости и смертности, в любую схему медикаментозной терапии у больных с органическим поражением КА и миокарда обязательно должны входить препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз, если только у конкретного больного нет прямых противопоказаний к их приему. К таким препаратам относятся: антитромбоцитарные лекарственные средства — ЛС (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), статины и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В группу

препаратов, облегчающих симптомы заболевания, входят: β-адреноблокаторы (БАБ); антагонисты кальция (АК); нитраты пролонгированного действия и нитратоподобные средства (молсидомин); ивабрадин; никорандил; ранолазин; триметазидин. Многие ЛС уменьшают дисбаланс между доставкой кислорода к миокарду и его потребностью в кислороде, влияя на несколько звеньев патогенеза ИБС. Так, АК, нитраты, открыватели калиевых каналов (никорандил) могут улучшать кровообращение, увеличивая доставку кислорода к сердцу, и в то же время снижать потребность миокарда в кислороде [3].

Для ряда пациентов характерны объективные признаки ишемии, несмотря на применение оптимальной медикаментозной терапии. По данным исследования COURAGE, даже после инвазивного лечения у 25% пациентов сохранялась клинически значимая стенокардия [7]. Часто возникают такие побочные эффекты, как гипотония, брадикардия, что приводит к отказу от подобранных схем терапии. В этой ситуации одним из препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью, которые могут применяться при стабильной ИБС, является никорандил [3]. Его действие основано на сочетании способности активировать калиевые каналы и оказывать нитратоподобное действие. Доказано его положительное влияние на исходы у больных стабильной ИБС (класс показаний – I, уровень доказательности – В) [8], в частности на снижение частоты коронарных событий (исследование IONA) [9]. В исследовании JCAD подтвердилось снижение частоты ИМ с зубцом Q у лиц, принимающих никорандил [10]. В других исследованиях [11, 12] у пациентов с острым ИМ перед хирургическим вмешательством на коронарных сосудах препарат снижал риск осложнений. Эти эффекты обусловлены возможностью уменьшать контрактильность кардиомиоцитов после ишемических эпизодов, прекондиционирующим действием, улучшением функции эндотелия коронарных сосудов [13].

В России препарат никорандил производится под названием Кординик (компания ПИК-ФАРМА). Исследователи отмечают клинические преимущества терапии этим препаратом перед лечением изосорбид-5-мононитратом [14]; доказана целесообразность применения препарата Кординик для коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции у больных ИБС [15], отмечена его способность снижать жесткость артериальной стенки [16, 17]. Актуально уточнение способности никорандила на фоне оптимальной медикаментозной терапии положительно влиять на ремоделирование и функцию левого желудочка (ЛЖ) у больных ИБС, осложненной стенокардией напряжения (СН) с низкой фракцией выброса (СН-нФВ).

Целью исследования было оценить безопасность и эффективность терапии никорандилом на фоне оптимальной медикаментозной терапии и его влияние на процесс ремоделирования и функцию ЛЖ у больных со стабильной ИБС, осложненной СН-нФВ.

Исследование проводилось как двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Ярославского областного клинического госпиталя ветеранов войн – Международного центра «Здоровое долголетие». За период наблюдения в течение 48 нед пациенты совершили 5 визитов к врачу: визит включения в исследование и контрольные визиты через 2, 12, 24 и 48 нед. В течение этого времени у каждого пациента индивидуально подобранную стандартную терапию дополняли никорандилом (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) или плацебо – по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день.

Критерии включения в исследование: подписание информированного согласия; возраст старше 40 лет; СН-нФВ (ФВ<45 %) II–III функционального класса (ФК) по NYHA на фоне стабильной СН III ФК, установленной не позднее чем за 6 мес до включения в исследование; среднее число приступов стенокардии за 1 нед – не менее 3.

Критерии невключения: прием никорандила в последние 3 мес; повышенная чувствительность к препарату по результатам опроса пациента; СН-нФВ (ФВ<45%) IV ФК по NYHA; нестабильная стенокардия; кардиохирургическое вмешательство в последние 6 мес; ИМ в последние 3 мес; инсульт в последние 6 мес; тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости; госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии в последние 6 мес; беременность и лактация; участие в других исследованиях в последние 6 мес; выраженные нарушения функции почек и печени; подозрение на расслоение аорты; онкологические заболевания; сахарный диабет, при котором требуется прием препаратов сульфонил мочевины (глибенкламид); прием препаратов, которые могут повлиять на результаты исследования (глибенкламид, амиодарон, ипидакрин), метаболические препараты (триметазидин, мельдоний, левокарнитин, ацетил-левокарнитин; ивабрадин); открывателей калиевых каналов. Все пациенты в качестве средств стандартной терапии получали препараты I-й линии, применяемые при лечении стабильной ИБС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартаны, БАБ, статины, антиагреганты, при необходимости – короткодействующие нитраты. В связи с СН-нФВ у ряда пациентов к терапии добавляли антагонисты минералкортикоидных рецепторов и торасемид. Значимых различий в лечении между группами не было (табл. 1).

Ряду пациентов, имеющих показания к реваскуляризации миокарда, была рекомендована коронароангиография. В случае отказа от оперативного лечения или выявления незначительного или пограничного стеноза КА, помимо главного ствола левой КА, пациентов включали в исследование. Эффективность терапии определяли, исходя из ее оценки врачами и самими пациентами, влияния терапии на ФК стабильной стенокардии,

Таблица 1

Медикаментозная терапия обследованных; n (%)		
Класс препаратов	Группа плацебо (n=20)	Группа никорандила (n=19)
ИАПФ	14 (70)	14 (73,7)
Антагонисты рецепторов АII	6 (30)	5 (26,3)
БАБ	20 (100)	19 (100)
Антагонисты минералкортикоидных рецепторов	15 (75)	14 (73,7)
Диуретики	18 (90)	18 (94,7)

*Примечание.* Во всех случаях p>0,05.

среднее число приступов стенокардии за 1 нед и среднее потребление короткодействующих нитратов за 1 нед, на оценку состояния пациента по шкале оценки клинического состояния (ШОКС).

Включенные в исследование 39 пациентов были разделены на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы (табл. 2).

Статистическая обработка результатов производилась с использованием программного обеспечения SAS (версия 6.12), предусматривающего возможность параметрического и непараметрического анализа. Динамику показателей на фоне лечения оценивали с применением парного непараметрического метода анализа по Уилкоксоу. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm m$ .

На фоне терапии в обеих группах достоверно снизилось число приступов стенокардии и использование короткодействующих нитратов (табл. 3).

Антиангинальные различия эффективности терапии в виде уменьшения числа приступов стенокардии отмечены уже при 2-м визите (через 2 нед), причем различия между группами оптимальной медикаментозной терапии и терапии с добавлением никорандила сохранялись до конца исследования (через 48 нед; см. табл. 3). В группе плацебо через 2 нед терапии отмечалось большее число приступов стенокардии —  $15,6 \pm 7,3$  против  $8,2 \pm 7,5$  в группе никорандила ( $p < 0,0001$ ); потребность в короткодействующих нитратах в группе плацебо

также имела тенденцию к уменьшению, но не достигла статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Через 48 нед терапии число приступов стенокардии в группе плацебо составило  $13,8 \pm 7,4$  против  $8,5 \pm 6,8$  в группе никорандила ( $p < 0,0001$ ), в которой достоверно уменьшилось потребление нитроглицерина до  $3,9 \pm 2,4$  против  $5,8 \pm 3,9$  таблеток в группе плацебо ( $p < 0,05$ ). Изменение параметров эхокардиографии (ЭхоКГ) у лиц с СН-нФВ представлено в табл. 4.

В группе никорандила достоверно увеличилась сократительная способность ЛЖ; ФВ ЛЖ возросла на  $14,5\%$  ( $p < 0,05$ ). Отмечено достоверное уменьшение конечного систолического объема (КСО) на  $12,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Достоверно на  $12,5\%$  изменилось соотношение Е/А пиковых скоростей трансмитральных потоков в диастолу ЛЖ ( $p < 0,05$ ).

В группе плацебо (оптимальная медикаментозная терапия) показатели ЭхоКГ не претерпели достоверных изменений (см. табл. 4).

Выраженный и стойкий антиангинальный эффект никорандила определяется 2 механизмами коронаролитического действия препарата: эффектами органических нитратов и действием остатка амида никотиновой кислоты — активацией АТФ-зависимых калиевых каналов [14–16]. Являясь донатором NO, никорандил способствует внутриклеточному накоплению гуанидилмонофосфата, что увеличивает продукцию эндотелийзависимого фактора релаксации и приводит к преимущественно венозной дилатации, т. е. к снижению предна-

грузки на ЛЖ. Усиление проводимости ионов калия через мембраны гладких мышечных клеток вызывает гиперполяризацию последних и приводит к вазодилатации преимущественно артерий, т. е. к снижению посленагрузки на ЛЖ. Хорошая переносимость никорандила обусловлена одновременным снижением пред- и постнагрузки на ЛЖ при минимальном влиянии на гемодинамику. Кроме того, открывая АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрий, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического прекондиционирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [18].

Таблица 2

Характеристика обследованных; n (%)		
Показатель	Группа плацебо	Группа никорандила
Число больных	20 (100)	19 (100)
Мужчины	11 (55)	9 (47,4)
Женщины	9 (45)	10 (52,6)
Возраст, годы ( $M \pm m$ )	$72,6 \pm 9,0$	$72,9 \pm 8,9$
Курящие	2 (10)	3 (15,8)
Артериальная гипертензия в анамнезе	20 (100)	19 (100)
Средний ФК СН ( $M \pm m$ )	$2,45 \pm 0,51$	$2,45 \pm 0,51$
Баллы по ШОКС ( $M \pm m$ )	$6,95 \pm 1,63$	$7,15 \pm 1,53$
Предшествующий ИМ	18 (90)	19 (100)
Стабильная стенокардия III ФК	20 (100)	19 (100)
Число приступов стенокардии за 1 нед ( $M \pm m$ )	$24,1 \pm 9,1$	$27,2 \pm 10,0$
Число потребляемых таблеток нитроглицерина (доз спрея) за 1 нед ( $M \pm m$ )	$9,7 \pm 5,3$	$10,6 \pm 5,9$

Таблица 3

**Динамика частоты приступов стенокардии и количества короткодействующих нитратов, принимаемых для купирования приступов стенокардии, при добавлении к стандартной терапии никорандила или плацебо у больных СН III ФК, осложненной низкой ФВ (СН-нФВ);  $M \pm m$**

Показатель (в неделю)	Группа плацебо (n=20)			Группа никорандила (n=19)		
	исходно	через 2 нед	через 48 нед	исходно	через 2 нед	через 48 нед
Число приступов стенокардии	$24,1 \pm 9,1$	$15,6 \pm 7,3$	$13,8 \pm 7,4$	$27,2 \pm 10,0$	$8,2 \pm 7,5^*$	$8,5 \pm 6,8^*$
Число таблеток нитроглицерина (доз нитроспрея)	$9,7 \pm 5,3$	$5,0 \pm 4,8$	$5,8 \pm 3,9$	$10,6 \pm 5,9$	$4,6 \pm 3,7^{**}$	$3,9 \pm 2,4^{**}$

**Примечание.** Достоверность межгрупповых различий: \* –  $p < 0,0001$ , \*\* –  $p < 0,05$ .

Показано, что никорандил эффективно снижает частоту случаев повышения уровня тропонина I при назначении *per os* однократно по 10 или 20 мг за 2 ч перед чрескожным коронарным вмешательством у пациентов с острым коронарным синдромом [19]. Доказано также, что никорандил способен снижать частоту развития аритмий [20], уменьшать агрегацию тромбоцитов [21], стабилизировать коронарную бляшку [22], способствует уменьшению выраженности совободнорадикального окисления [23], нормализует функцию эндотелия [24] и симпатическую нервную активность в сердце [25, 26].

Никорандил, непосредственно не влияя на сократимость миокарда, возможно, благодаря эффекту прекардионирования положительно влияет на функцию миокарда ЛЖ.

Приведенные механизмы действия препарата дают быстрый и стойкий антиангинальный эффект, способствуют положительному воздействию на ремоделирование и функцию ЛЖ, что продемонстрировано исследованием.

В группе плацебо необходимость в госпитализации за 12 мес в связи с декомпенсацией ХСН возникла у 2 (10,0%) пациентов; в группе никорандила госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН не было. В группе плацебо балльная оценка клинического состояния пациентов достоверно не изменилась через 48 нед исследования и составила 6,45±1,43 балла (исходно – 6,95±1,63 балла;  $p=0,18$ ). В группе никорандила показатели ШОКС улучшились к концу исследования, снизившись до 6,05±1,54 балла (исходно – 7,15±1,53 балла;  $p=0,03$ ).

Положительное влияние на клинику СН также можно объяснить механизмами ишемического прекардионирования, т.е. повышением устойчивости кардиомиоцитов к ишемии. Защита кардиомиоцитов от некроза или апоптоза реализуется благодаря открытию АТФ-зависимых калиевых каналов, которые уменьшают перегрузку митохондрий ионами кальция. В условиях ишемии перегрузка ионами кальция является одним из пусковых механизмов «самосборки» мегаспор – митохондриальных пор с транзитной проницаемостью. Результатом образования мегаспор является выравнивание концентраций электролитов внутри и вне митохондрий с обнулением трансмембранного потенциала и разрывом мембраны вследствие осмотического набухания, результатом чего становится немедленная гибель кардиомиоцита [18].

Кординок ни у одного пациента не вызвал серьезных нежелательных эффектов, что свидетельствует о его хорошей переносимости и безопасности. Согласно полученным нами данным, добавление никорандила к оптимальной антиангинальной терапии больных ИБС, осложненной СН-нФВ, способствует не только получению более выраженного антиангинального эффекта, но и улучшению систолической функции сердца, уменьшению ремоделирования ЛЖ, т.е. положительно влияет на прогностически важные параметры ЭхоКГ. Результаты данного пилотного исследования позволяют предположить, что никорандил может стать важной состав-

Динамика показателей ЭхоКГ при добавлении к стандартной терапии никорандила или плацебо у больных СН III ФК, осложненной СН-нФВ (M±m)

Таблица 4

Показатель	Группа плацебо (n=20)			Группа никорандила (n=19)		
	исходно	через 48 нед	изменение, %	исходно	через 48 нед	изменение, %
КДО, мл	141,9±56,6	146,8±53,6	3,5	144,4±59,9	139,5±56,1	-3,4
КСО, мл	83,1±66,6	90,5±63,7	8,9	88,6±53,7	77,7±54,2*	-12,3
УО, мл	58,8	56,3	-4,3	55,8	61,8*	10,8
ФВ ЛЖ, %	41,5±3,5	38,4±3,5	-7,5	38,7±3,1	44,3±3,7*	14,5
Размер ЛП, см	4,3±0,6	4,3±0,6	0	4,5±0,6	4,4±0,6	-2,2
Е/А	0,82±0,06	0,83±0,04	1,2	0,72±0,04	0,81±0,03*	12,5

**Примечание.** \* –  $p<0,05$  – достоверность различий между показателями при разных визитах; КДО – конечный диастолический объем; УО – ударный объем; ЛП – левое предсердие.

ляющей комплексной терапии больных ХСН ишемической этиологии. Однако для обоснования такого вывода необходимы крупномасштабные рандомизированные клинические исследования.

## Литература

1. Бойцов С.А., Чучалин А.Г. Диспансерное наблюдение за больными хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации / М.: 2014, 112.
2. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г. и др. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY // Кардиология. – 2013; 8: 28–33.
3. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2013; 34 (38): 2949–3003.
4. Cleland J., Swedberg K., Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis // Eur. Heart J. – 2003; 24 (5): 442–63.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА–О–ХСН // Сердечная недостаточность. – 2003; 4 (3): 116–21.
6. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации ВНОК / М.: Силиция-Полиграф, 2009; 528 с.
7. Shaw L., Berman D., Maron D. et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy // Circulation. – 2008; 117 (10): 1283–91.
8. Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Агеев Ф.Т. и др. Национальные рекомендации ВНОК // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2011; 10 (6 Прил. 2): 1–64.
9. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial // Lancet. – 2002; 359 (9314): 1269–75.
10. Horioka S., Yabe A., Yagi H. et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study // Circ. J. – 2010; 74 (3): 503–9.
11. Ishihara M., Sato H., Tateishi H. et al. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and longterm prognosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997; 30 (4): 970–5.
12. Rezkalla S., Kloner R. Preconditioning in humans // Heart Fail. Rev. – 2007; 12 (3–4): 201–6.
13. Ватулин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С. и др. Феномен прекардионирования // Сердце. – 2013; 12 (4): 199–206.
14. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС // Сердце. – 2013; 12 (2): 83–7.

15. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Шамиева Е.С. и др. Возможности никорандила в коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца // Сердце. – 2013; 12 (2): 75–82.

16. Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization // Drugs. – 2011; 71 (9): 1105–19.

17. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Эффективность и безопасность длительной терапии никорандилом больных стабильной стенокардией // Сердце. – 2014; 13 (3): 151–5.

18. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1990; 4 (4): 1075–88.

19. Meany T., Richardson P., Camm A. et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris // Am. J. Cardiol. – 1989; 63 (21): 66–70.

20. Yang J., Zhang J., Cui W. et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention // Anatol. J. Cardiol. – 2015; 15 (2): 125–31.

21. Airaksinen K., Huikuri H. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997; 29 (5): 1035–8.

22. Sakamoto T., Kaikita K., Miyamoto S. et al. Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease // Circ. J. – 2004; 68 (3): 232–5.

23. Izumiya Y., Kojima S., Araki S. et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris // Atherosclerosis. – 2011; 214 (2): 415–21.

24. Markham A., Plosker G., Goa K. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects // Drugs. – 2000; 60 (4): 955–74.

25. Sekiya M., Sato M., Funada J. et al. Effects of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2005; 46 (1): 63–7.

26. Kasama S., Toyama T., Sumino H. et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction // J. Nucl. Med. – 2007; 48 (10): 1676–82.

#### TREATMENT FOR CORONARY HEART DISEASE COMPLICATED BY CHRONIC HEART FAILURE WITH A LOW LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

*E. Ryabikhin, Candidate of Medical Sciences; M. Mozheiko, MD; Yu. Krasilnikova; S. Savicheva; M. Potanina*

*Yaroslavl Regional Clinical Hospital for War Veterans – «Zdorovoe Dolgolenie» (Healthy Longevity) International Center*

*The safety and efficiency of nicorandil therapy during optimal medical therapy and its impact on left ventricular (LV) remodeling and function were evaluated in patients with stable ischemic heart disease complicated by chronic heart failure with a low LV ejection fraction.*

**Key words:** cardiology, therapy, coronary heart disease, chronic heart failure.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ГЕПАТИТ И НЕКОТОРЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ПОДХОДЫ

**И. Зверков**, доктор медицинских наук, профессор  
Центральная государственная медицинская академия  
Управления делами Президента РФ, Москва  
**E-mail:** prof.igor.zverkov@mail.ru

*Оценивается эффективность препарата Силимар в лечении больных лекарственным гепатитом с синдромом холестаза, получавших химиотерапию по поводу онкологической патологии.*

**Ключевые слова:** гепатология, онкология, показатели синдромов цитолиза и холестаза, клинические проявления, лекарственный гепатит, химиотерапия, Силимар.

Известно, что лекарственный гепатит (ЛГ) может иметь различной интенсивности синдром холестаза, который встречается в 11–55% случаев [1, 2]. Клиническим проявлением этого синдрома служит кожный зуд, однако он бывает редко [2]. Появление желтухи при синдроме холестаза утяжеляет общее состояние больного.

Показано, что наиболее часто причинами ЛГ являются длительный прием противотуберкулезных средств и химиопрепаратов [5]. При проведении химиотерапии ЛГ возникает в 100% случаев [5, 6], при этом в хронический гепатит через 6–12 мес ЛГ трансформируется у 2% больных [3].

Из препаратов, воздействующих на определенные звенья патогенеза ЛГ, например, на синдром холестаза, в настоящее время широко используются производные S-аденозилметионина и урсодезоксихолевой кислоты [4]. Однако с экономической точки зрения эти препараты доступны далеко не всем больным. Препарат Силимар (ЗАО «Фарм-центр ВИЛАР», Россия) обладает антиоксидантным действием, что позволяет использовать его при лечении ЛГ.

Силимар (силибинин) – это растительный гепатопротектор, содержащий очищенный сухой экстракт из плодов расторопши пятнистой с флаволигнанами и флавоноидами, обладает гепатопротективным (тормозит развитие холестаза и процессы цитолиза), антиоксидантным и детоксикационным свойствами.

Целью нашей работы была оценка эффективности препарата Силимар в лечении больных ЛГ, получавших химиотерапию по поводу онкологической патологии.

На кафедре гастроэнтерологии ЦГМА УДП РФ (заведующий кафедрой – профессор О.Н. Минушкин) обследовано 30 больных ЛГ различной этиологии. Отбор больных производился с учетом **критериев включения** в протокол клинического исследования: 14 мужчин и 16 женщин в возрасте от 23 до 75 лет с развившимся ЛГ после химиотерапии по поводу онкологической патологии и уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ), превышающим верхний лимит нормы как минимум в 1,5–3,0 раза. **Критерии исключения** – больные с метастазами в печень или в стадии цирроза печени; с тяжелыми сопутствующими заболеваниями – застойной сердечной недостаточностью, эндокринными расстройствами (диффузный токсический зоб с тиреотоксикозом, миксидемой, синдром

## Безопасность терапии никорандилом и взаимосвязь с приверженностью лечению у пациентов со стенокардией напряжения (по данным наблюдательного исследования НИКЕЯ)

Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. от имени рабочей группы исследования НИКЕЯ

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

**Рабочая группа исследования НИКЕЯ:** Резник И.И. (Екатеринбург), Акулина Е.Н. (Екатеринбург), Ежов А.В. (Ижевск), Шинкарева С.Е. (Ижевск), Гребнев С.А. (Ижевск), Скибицкий В.В. (Краснодар), Кудряшов Е.А. (Краснодар), Фендрикова А.В. (Краснодар), Скибицкий А.В. (Краснодар), Матюшин Г.В. (Красноярск), Немик Д.Б. (Красноярск), Питаев Р.Р. (Красноярск), Алтаев В.Д. (Красноярск), Самохвалов Е.В. (Красноярск), Столбиков Ю.Ю. (Красноярск), Воронина В.П. (Москва), Лерман О.В. (Москва), Гайсенко О.В. (Москва), Дмитриева Н.А. (Москва), Загребельный А.В. (Москва), Захарова А.В. (Москва), Балашов И.С. (Москва), Леонов А.С. (Москва), Сладкова Т.А. (Москва), Зеленова Т.И. (Москва), Шестакова Г.Н. (Москва), Колганова Е.В. (Москва), Максимова М.А. (Москва), Куимов А.Д. (Новосибирск), Москаленко И.В. (Новосибирск), Шуркевич А.А. (Новосибирск), Нечаева Г.И. (Омск), Логинова Е.Н. (Омск), Гудилин В.А. (Омск), Митрошина Т.Н. (Орел), Журавлева Л.Л. (Орел), Лобанова Г.Н. (Орел), Лунева М.М. (Орел), Либис Р.А. (Оренбург), Кондратенко В.Ю. (Оренбург), Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), Калачева Н.М. (Ростов-на-Дону), Коломацкая О.Е. (Ростов-на-Дону), Дубищева Н.Ф. (Ростов-на-Дону), Ромадина Г.В. (Ростов-на-Дону), Чугунова И.Б. (Ростов-на-Дону), Скаржинская Н.С. (Ростов-на-Дону), Добрынина Н.В. (Рязань), Якушин С.С. (Рязань), Буланов А.В. (Рязань), Трофимова Я.М. (Рязань), Николаева А.С. (Рязань), Соколова Л.А. (Санкт-Петербург), Савинова Е.Б. (Санкт-Петербург), Иевская Е.В. (Санкт-Петербург), Васильева Л.Б. (Санкт-Петербург), Гомова Т.А. (Тула), Зубарева Л.А. (Тула), Берберфиш Л.Д. (Тула), Горина Г.И. (Тула), Надежкина К.Н. (Тула), Юнусова К.Н. (Тула), Никитина В.Ф. (Тула), Дабижа В.Г. (Тула), Ренко И.Е. (Тула), Соин И.А. (Тула).

**Цель.** Проанализировать нежелательные явления (НЯ) терапии никорандилом по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ, оценить взаимосвязь НЯ с приверженностью лечению у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

**Материал и методы.** В исследование было включено 590 человек, которым к базисной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) был добавлен никорандил. Период наблюдения в среднем составил 21 мес. На запланированные визиты 1 и 3 мес наблюдения (В1 и В3) пришли 552 человека, а через 21 мес при телефонном контакте (ТК21) удалось получить информацию о 524 больных (отклик 89%), 509 из которых были живы. Информация о НЯ лечения никорандилом и приверженности терапии собиралась во время В1, В3 и при ТК21.

**Результаты.** Из 590 человек лечение никорандилом начали 402 (68,1%) пациента. В течение 21 мес наблюдения было зарегистрировано 35 НЯ у 34 пациентов. Серьезных НЯ, связанных с приемом лекарственных препаратов, в исследовании не было. Наиболее частыми НЯ лечения никорандилом были гипотония и головная боль, приведшие к неприверженности терапии – в 94% и 42% случаев соответственно. Большинство НЯ (21 из 35) возникли в течение первых трех месяцев лечения препаратом. Как любые НЯ лекарственной терапии, так и НЯ терапии никорандилом в среднем в 3 раза повышали шанс неприверженности рекомендованному лечению ( $p=0,004$ ).

**Заключение.** Результаты наблюдательного исследования НИКЕЯ подтвердили хорошую безопасность никорандила у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, отсутствие серьезных НЯ, связанных с приемом данного антиангинального препарата. Наиболее частыми НЯ никорандила были гипотония и головная боль. Возникновение любых НЯ терапии повышает шанс неприверженности пациентов лечению в 3 раза.

**Ключевые слова:** безопасность терапии; никорандил; нежелательные явления; приверженность лечению.

**Для цитирования:** Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Безопасность терапии никорандилом и взаимосвязь с приверженностью лечению у пациентов со стенокардией напряжения (по данным наблюдательного исследования НИКЕЯ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(4):420-426. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-11.

### The Safety of Nicorandil Therapy and the Relationship with Treatment Adherence in Patients with Stable Angina Pectoris (According to the NIKEA Observational Study)

Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. on behalf of the working groups of the observational study NIKEA  
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**The working group of the NIKEA study:** Reznik I.I. (Ekaterinburg), Akulina E.N. (Ekaterinburg), Ezhov A.V. (Izhevsk), Shinkareva S.I. (Izhevsk), Grebnev S.A. (Izhevsk), Skibitsky V.V. (Krasnodar), Kudryashov E.A. (Krasnodar), Fendrikova A.V. (Krasnodar), Skibitsky A.V. (Krasnodar), Matyushin G.V. (Krasnoyarsk), Nemik D.B. (Krasnoyarsk), Pitaev R.R. (Krasnoyarsk), Altaev V.D. (Krasnoyarsk), Samokhvalov E.V. (Krasnoyarsk), Stolbikov Y.Y. (Krasnoyarsk), Voronina V.P. (Moscow), Lerman O.V. (Moscow), Gaisenk O.V. (Moscow), Dmitrieva N.A. (Moscow), Zagrebelny A.V. (Moscow), Zakharova A.V. (Moscow), Balashov I.S. (Moscow), Leonov A.S. (Moscow), Sladkova T.A. (Moscow), Zelenova T.I. (Moscow), Shestakova G.N. (Moscow), Kolganova E.V. (Moscow), Maksimova M.A. (Moscow), Kuimov A.D. (Novosibirsk), Moskalenko I.V. (Novosibirsk), Shurkevich A.A. (Novosibirsk), Nechaeva G.I. (Omsk), Loginova E.N. (Omsk), Gudilin V.A. (Omsk), Mitroshina T.N. (Orel), Zhuravleva L.L. (Orel), Lobanova G.N. (Orel), Luneva M.M. (Orel), Libis R.A. (Orenburg), Kondratenko V.Yu. (Orenburg), Chesnikova A.I. (Rostov-on-Don), Kalacheva N.M. (Rostov-on-Don), Kolomatskaya O.O. (Rostov-on-Don), Dubishcheva N.F. (Rostov-on-Don), Romadina G.V. (Rostov-on-Don), Chugunova I.B. (Rostov-on-Don),

Skarzhinskaya N.S. (Rostov-on-Don), Dobrynina N.V. (Ryazan), Yakushin S.S. (Ryazan), Bulanov A.V. (Ryazan), Trofimova Ya.M. (Ryazan), Nikolaeva A.S. (Ryazan), Sokolova L.A. (St. Petersburg), Savinova E.B. (St. Petersburg), Ievskaya E.V. (St. Petersburg), Vasilyeva L.B. (St. Petersburg), Gomova T.A. (Tula), Zubareva L.A. (Tula), Berberfish L.D. (Tula), Gorina G.I. (Tula), Nadezhkina K.N. (Tula), Yunusova K.N. (Tula), Nikitina V.F. (Tula), Dabizha V.G. (Tula), Renko I.E. (Tula), Soin I.A. (Tula)

**Aim.** To analyze the adverse events (AEs) of nicorandil therapy based on the results of an observational study of NIKEA, to assess the relationship between the occurrence of AEs treatment and adherence to it in patients with stable angina pectoris.

**Material and methods.** The study included 590 people who had nicorandil added to the basic therapy of coronary artery disease (CAD). The follow-up period averaged 21 months. There were two visits of 1 and 3 months of follow-up (V1 and V3), and after 21 months, by telephone contact (PhC21), it was possible to obtain information about 524 patients (89% response), 509 of whom were alive. Information about the treatment adherence and AEs of nicorandil was collected during V1, V3 and at PhC21.

**Results.** Out of 590 people, 402 (68.1%) patients started treatment with nicorandil. During 21 months of follow-up, 35 AEs were registered in 34 patients. There were no serious AEs associated with taking medications in the study. The most frequent AEs of treatment with nicorandil were hypotension and headache, which led to non-adherence to therapy in 94% and 42% of cases, respectively. The majority of AEs (24 out of 35) occurred during the first three months of nicorandil treatment. Both any AEs of drug therapy and AEs of nicorandil therapy, on average, increase the chance of non-adherence to the recommended treatment by 3 times ( $p=0.004$ ).

**Conclusion.** The results of the NIKEA study confirmed the good safety of nicorandil in patients with stable angina pectoris, the absence of serious adverse events associated with taking this antianginal drug. The most frequent nicorandil AEs were hypotension and headache. Any AEs of therapy increase the chance of patients' non-adherence by 3 times.

**Keywords:** safety of therapy, nicorandil, adverse events, treatment adherence.

**For citation:** Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. Martsevich S.Yu. The Safety of Nicorandil Therapy and the Relationship with Treatment Adherence in Patients with Stable Angina Pectoris (According to the NIKEA Observational Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(4):420-426. DOI:10.20996/1819-6446-2022-08-11.

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuvlu@mail.ru

Received/Поступила: 19.08.2022

Accepted/Принята в печать: 22.08.2022

## Введение

Проблема безопасности лекарственных препаратов является одной из актуальных составляющих фармакотерапии – наиболее распространенного вида медицинского вмешательства на сегодняшний день [1]. Безопасность лекарственных средств оценивается на всех этапах их изучения, однако особое значение приобретают сведения постмаркетинговых исследований, проводимых в условиях реальной клинической практики [2-4].

Антиангинальный и антиишемический препарат никорандил – активатор калиевых АТФазных каналов, вызывает расширение коронарных артерий и сбалансированное снижение пред- и постнагрузки на миокард, не оказывая значимого влияния на частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда [5-7]. Препарат рекомендован для лечения пациентов с хроническим коронарным синдромом, стабильной стенокардией напряжения [8]. Также в ряде исследований продемонстрирована эффективность никорандила при микрососудистой ишемической болезни сердца (ИБС) – заболевании с подтвержденной при стресс-тестах ишемией миокарда в отсутствии значимых атеросклеротических стенозов коронарных артерий при коронароангиографии [9]. Подтверждена и способность никорандила в прекондиционировании миокарда при малоинвазивных вмешательствах на коронарных сосудах [10]. Перечисленные эффекты никорандила были изучены в исследованиях различного дизайна:

рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), наблюдательных исследованиях (НИ). В настоящее время, несмотря на активное применение препарата в клинической практике на протяжении нескольких десятилетий, продолжают изучаться аспекты эффективности и безопасности никорандила.

Цель работы – анализ нежелательных явлений (НЯ) терапии никорандилом (типичных и более редких) по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ (изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию), а также оценка взаимосвязи возникновения НЯ и приверженности лечению у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

## Материал и методы

В проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании НИКЕЯ изучалось влияние никорандила, добавленного к базисной терапии, на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Протокол и дизайн исследования были представлены в предыдущих публикациях [11, 12].

В исследование было включено 590 человек, период наблюдения в среднем составил 21 мес. К окончанию наблюдения удалось установить жизненный статус 524 пациентов: 509 человек были живы, 15 умерли.



Подробная информация о неблагоприятных исходах по результатам НИКЕЯ представлена в предшествующей публикации [11]. У пациентов с ИБС в течение 21 мес исследования было зарегистрировано 15 летальных исходов, причинами которых стали два случая острого инфаркта миокарда, аневризма левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии, злокачественное новообразование, двусторонняя пневмония; один пациент умер вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, два – в результате декомпенсации ХСН; в шести случаях причины смерти установить не удалось [11]. Связи серьезных НЯ, в том числе – летальных исходов с приемом лекарственных препаратов выявлено не было [11, 12].

В данной работе были подробно проанализированы НЯ терапии с установленной связью с приемом никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) при длительном наблюдении пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения.

Информация о НЯ собиралась на протяжении всего исследования: во время очных визитов 1 и 3 мес наблюдения (В1 и В3) и при телефонном контакте с больным через 21 мес (ТК21). В индивидуальных регистрационных картах пациентов лечащими врачами заполнялся специальный раздел, в котором указывались дата регистрации НЯ, тип НЯ, препарат, предположительно вызвавший НЯ, связь приема лекарственного средства и зарегистрированного НЯ. Согласно протоколу наблюдательного исследования врачи оценивали связь НЯ с исследуемым препаратом по следующим критериям:

- маловероятная: нет четкой временной связи с приемом никорандила, присутствуют другие факторы (другие лекарства, другие заболевания, обстоятельства), которые могут быть причиной возникновения НЯ.
- возможная: НЯ связано во времени с началом приема никорандила. Развитие НЯ также можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств.
- безусловная: НЯ связано во времени с началом приемом никорандила, уменьшается с отменой никорандила.
- отсутствует: связь между НЯ и никорандилом полностью отсутствует.

Приверженность терапии оценивалась методом прямого врачебного опроса во время визитов В1, В3 и при ТК21. Согласно ранее опубликованным данным прием никорандила начали 402 (68,1%) пациента из 590 человек, включенных в исследование, 188 человек отказались начать прием рекомендованного препарата (первично неприверженные пациенты) [11].

*Статистическая обработка данных.* Полученные в исследовании данные обработаны с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics v.23.0 (IBM,

США). Данные представлены в виде абсолютных и процентных значений. Сравнительный анализ выполнялся с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и двустороннего точного критерия Фишера с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистическая значимость была установлена при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Из включенных в исследование НИКЕЯ 590 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, которым к базисной терапии ИБС был добавлен активатор калиевых каналов никорандил, на запланированные визиты 1 и 3 мес наблюдения пришли 552 человека, а через 21 мес удалось получить информацию о 524 больных (отклик 89%), 509 из которых были живы.

Характеристики пациентов исследования представлены в табл. 1.

Зарегистрированные во время каждого визита и за все время исследования НЯ никорандила, их связь с приемом препарата, приверженностью к лечению представлены в табл. 2. Наиболее частыми НЯ лечения никорандилом были гипотония и головная боль, приведшие к неприверженности терапии в 94% и 42% случаев, соответственно.

Таким образом, за время наблюдения у 34 пациентов исследования было зарегистрировано 35 НЯ, для которых была установлена связь с приемом никорандила. Это составляет 8,5% от начавших прием препарата 402 больных; 26 пациентов прекратили прием никорандила из-за НЯ терапии. Большинство НЯ (21 из 35) возникли в течение первых 3 мес лечения препаратом.

Во время ТК21 данные по приверженности приему никорандила были получены для 479 человек, из которых 242 продолжали лечение препаратом (9 человек – несмотря на возникшие НЯ), а 237 прекратили его прием на разных этапах исследования (из них 25 – по причине НЯ лечения никорандилом). Следовательно, возникшие НЯ терапии никорандилом в 3 раза повышают шанс неприверженности пациента приему данного антиангинального препарата: ОШ=3,1 95% ДИ 1,4-6,7 ( $p=0,004$ ).

Сведения о НЯ, для которых была установлена связь с приемом других лекарственных препаратов и приверженность пациентов с данными НЯ к приему никорандила представлены в табл. 3.

Пять из восьми пациентов с НЯ терапии другими лекарственными препаратами оказались не привержены приему никорандила. Таким образом, возникновение любого НЯ фармакотерапии ассоциировано с повышением шанса неприверженности больного к рекомендованному лечению: ОШ=2,8, 95% ДИ 1,4-5,5 ( $p=0,004$ ).

**Table 1 Characteristics of study patients**

**Таблица 1. Характеристики пациентов исследования**

Параметр	Визит В0 (n=590)	Визит В1 (n=552)	Визит В3 (n=552)	TK21 (n=509)
Мужчины/женщины, n (%)	329 (55,8)/261 (44,2)	302 (54,7)/250 (45,3)	302 (54,7)/250 (45,3)	280 (55,0)/229 (45,0)
ФК стенокардии, n (%)		-		-
I	26 (4)		64 (12)	
II	375 (64)		377 (68)	
III	189 (32)		111 (20)	
Привержены (начали прием)/не привержены к приему никорандила (первично не приверженные), n (%)	402 (68,1)/188 (31,9)	383 (69,4)/150 (30,6)	327 (59,2)/225 (40,8)	242 (50,5)/237 (49,5)
Пациенты, у которых была выполнена оценка приверженности, n	590	533	552	479
Зарегистрированные НЯ терапии никорандилом, n	-	11	10	14
НЯ – нежелательные явления, ФК – функциональный класс				

**Table 2. Adverse events of nicorandil in the NIKEA study**

**Таблица 2. Нежелательные явления терапии никорандилом в исследовании НИКЕЯ**

Тип НЯ	Количество НЯ (n)	Связь с приемом никорандила (n)			Пациенты с НЯ (n)	
		маловероятная	возможная	безусловная	привержены	не привержены
<b>Визит В1</b>						
Головная боль	8	0	0	8	5	3*
Гипотония	3	0	3	0	0	3*
<b>Визит В3</b>						
Головная боль	2	0	0	2	2	0
Гипотония	7	0	2	5	0	7
ЖК нарушения	1 <sup>a</sup>	0	1	0	0	1
<b>Телефонный контакт TK21</b>						
Головная боль	2	0	0	2	0	2
Гипотония	8	0	5	3	1	7
ЖК нарушения	2 <sup>b</sup>	0	2	0	0	2
Аллергическая реакция	1 <sup>c</sup>	0	1	0	0	1
Кашель	1	1	0	0	0	1
<b>За весь период наблюдения</b>						
Головная боль	12	0	0	12	7	5*
Гипотония	18	0	9	9	1	17*
ЖК нарушения	3	0	3	0	0	3
Аллергическая реакция	1	0	1	0	0	1
Кашель	1	1	0	0	0	1
Всего	35	1	13	21	8	26*

\* у одного пациента зарегистрированы 2 НЯ терапии никорандилом; <sup>a</sup> обострение язвенной болезни желудка; <sup>b</sup> диарея, гастралгия; <sup>c</sup> зуд

## Обсуждение

Несмотря на наличие у никорандила нитратоподобного действия, следствием которого, помимо благоприятных эффектов, может быть головная боль и снижение АД, с развитием симптомов гипотонии, в

целом отмечается хорошая переносимость данного антиангинального препарата. По результатам исследований никорандила, выполненных в конце XX века, отмечены антигипертензивный, антидиабетический, гиполипидемический эффекты препарата, по другим

**Table 3. Adverse drug events and adherence to nicorandil in study patients**

**Таблица 3. Нежелательные явления лекарственных препаратов и приверженность терапии никорандилом у пациентов исследования**

ЛС	Тип НЯ	Связь с приемом препарат	Приверженность пациента к приему никорандила	Количество случаев (n)
Небиволол	Кашель, одышка	Возможная	Не привержен	1
Нитроглицерин	Головная боль	Безусловная	Привержен	1
Нифедипин	Покраснение лица	Возможная	Не привержен	1
Амлодипин	Отеки ног	Безусловная	Привержен	2
Аторвастатин	Судороги ног	Маловероятная	Не привержен	1
Периндоприл	Сухой кашель	Безусловная	Не привержен	1
Клопидогрел	Тромбоцитопения	Возможная	Не привержен	1

ЛС – лекарственное средство, НЯ – нежелательные явления

данным выявлена метаболическая нейтральность никорандила и отсутствие у препарата проаритмогенного эффекта, влияния на уровни калия, глюкозы крови, показатели липидного профиля [13, 14]. Большинство нежелательных явлений лечения никорандилом регистрируется в течение первых 3 мес терапии [13, 14]. Это нашло отражение и в результатах НИ НИКЕЯ, согласно которым 60% НЯ препарата были зарегистрированы во время визитов 1 и 3 мес наблюдения.

Типичными НЯ терапии никорандилом, заявленными в официальной инструкции к медицинскому препарату, являются головная боль, тошнота и рвота, гиперемия кожи, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [15].

Обращает на себя внимание факт, что самыми частыми НЯ терапии никорандилом в НИ НИКЕЯ были головная боль и гипотония. Последняя проявлялась разнообразными симптомами в виде слабости, вялости, головокружения, тошноты и общего плохого самочувствия при индивидуально низких цифрах артериального давления (АД). При этом головная боль гораздо реже приводила к прекращению приема препарата, в то время как гипотония в более чем 90% случаев являлась причиной неприверженности к лечению никорандилом.

Более редкие НЯ при лечении никорандилом – желудочно-кишечные реакции, кожная аллергическая реакция в виде зуда и кашель, связь которого с приемом препарата была обозначена как маловероятная, также привели к прекращению приема никорандила.

### Головная боль

В РКИ IONA [7] головная боль при приеме никорандила была самым частым побочным эффектом и причиной досрочного выбывания пациентов из исследования: 364 (14,2%) случая в группе никорандила (n=2565) и 81 (3,2%) – в группе плацебо (n=2561). В целом головная боль составила больше половины

от всех зарегистрированных в РКИ IONA нежелательных эффектов лечения никорандилом: 364 (51,6%) из 706 случаев [7]. Согласно обзору Horigaka S. головная боль являлась наиболее частым НЯ при приеме никорандила, однако приводила к неприверженности лишь в 3,5-9,5% случаев [17]. По данным нашего исследования головная боль занимала второе место по частоте среди НЯ терапии никорандилом, 11 из 13 зарегистрированных случаев данного НЯ пришлось на первые 3 мес наблюдения, в каждом третьем случае (5 из 13) головная боль привела к отказу пациента принимать препарат. Тем не менее, доля случаев головной боли у пациентов, начавших прием никорандила (13 из 402), по результатам НИ НИКЕЯ составила всего 3%, а причиной неприверженности данное НЯ стало лишь у 1,2% пациентов, принимавших препарат.

В РКИ КВАЗАР головная боль, так же как в РКИ IONA, являлась наиболее частым НЯ терапии никорандилом и была зарегистрирована у каждого десятого пациента исследования [7, 16]. Частота отказа от дальнейшего приема никорандила вследствие НЯ лечения была такой же, как в НИ НИКЕЯ: каждый третий больной оказался неприверженным приему препарата. Однако следует отметить небольшое количество пациентов, рандомизированных в группу никорандила (n=61) в исследовании КВАЗАР [16].

В систематическом обзоре Y. Hanai и соавт. проводилось сравнение эффективности и безопасности никорандила с другими антиангинальными препаратами (бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция и нитратами) [18]. Было показано, что никорандил значительно чаще вызывал головную боль по сравнению с бета-адреноблокаторами и антагонистами кальция (в 8,1 и в 2,2 раза соответственно), и не отличался по этому параметру от нитратов пролонгированного действия. Сведений о прекращении лечения в результате развившихся НЯ терапии никорандилом в исследованиях, включенных в данный систематический обзор, не было.

## Гипотония

Данные о гипотонии при лечении никорандилом, как правило, менее точны в связи с возможным диагностированием отдельных компонентов данного синдрома (слабости, вялости, сердцебиения, головокружения и даже учащения приступов стенокардии) под видом других НЯ терапии данным препаратом. Так, в исследовании КВАЗАР было выявлено всего 2 случая гипотонии при лечении никорандилом и еще 4 случая перечисленных симптомов, зарегистрированных как отдельные НЯ терапии [16]. В НИ НИКЕЯ синдром гипотонии диагностировался при наличии любых из перечисленных симптомов при регистрации индивидуально низких показателей АД и был самым частым НЯ лечения никорандилом: 17 (48,6%) случаев из 35. Практически во всех случаях развития гипотонии (16 из 17) пациенты отказались от дальнейшего приема препарата.

## Желудочно-кишечные реакции

Зарегистрированные в нашем исследовании НЯ со стороны ЖКТ не были расценены лечащими врачами как серьезные, однако во всех случаях привели к неприверженности пациентов к приему никорандила.

К возможному изъязвлению слизистых оболочек ЖКТ на фоне приема никорандила следует относиться очень внимательно, тем более что это диктует необходимость обязательной отмены препарата. Риск возрастает при одновременном приеме никорандила с нестероидными противовоспалительными препаратами [18].

Подробно вопрос ulcerогенного действия никорандила рассматривался в систематическом обзоре U. Pisano и соавт. [18]. Одной из наиболее вероятных гипотез, объясняющих такой эффект препарата, авторы считают воздействие метаболитов никорандила (никотинамида, никотиновой кислоты) при наличии у пациента предрасположенности к изъязвлению слизистых оболочек и кожи, однако окончательного и убедительного доказательства механизма ulcerогенного влияния никорандила к настоящему времени нет [18]. В исследовании НИКЕЯ отмечено редкое возникновение НЯ со стороны ЖКТ (у 3 человек (0,007%) из 402 начавших прием препарата), что согласуется с результатами других исследований препарата Кординик (компания ПИК-ФАРМА) [16, 19]. В то же время в зарубежных обзорах отмечено, что данные НЯ терапии никорандилом встречаются в 1% случаев и относятся к категории «частых» [18, 20].

Следует отметить относительно небольшое общее количество зарегистрированных в НИ НИКЕЯ нежелательные явления терапии никорандилом по сравнению с другими, в том числе, сравнительными исследованиями препарата с бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, нитратами, где НЯ регистрировались

в 30-35% случаев [21]. Авторы РКИ никорандила КВАЗАР отмечают редкое возникновение побочных эффектов препарата – в 16,4% случаев [16]. По данным РКИ IONA у 706 (27,5%) из 2565 пациентов, рандомизированных в группу никорандила, развились НЯ терапии, приведшие к выбыванию больных из исследования [7]. Тем не менее, в ряде исследований наблюдательного дизайна процент НЯ терапии никорандилом был также невысок, как и в нашем исследовании. Так, по результатам наблюдательного исследования N. Dunn и соавт., НЯ при лечении никорандилом были зарегистрированы у 1,3% больных ИБС, стенокардией напряжения; головная боль – у 0,4% и другие НЯ – у 0,3% пациентов [22].

Возможным объяснением такому значительному расхождению показателей безопасности является неоптимальное репортирование НЯ лечения в наблюдательных исследованиях, особенно – в сравнении с регистрацией сведений по безопасности терапии в рамках РКИ.

Серьезных НЯ, связанных с приемом лекарственных препаратов, в исследовании зарегистрировано не было. Тем не менее, ранее было показано, что у пациентов, приверженных к приему никорандила, неблагоприятные исходы развивались статистически значимо реже, чем у неприверженных к данному лечению больных [12].

**Ограничения исследования.** Исследованию НИКЕЯ присущи все ограничения, характерные для НИ, однако проспективный многоцентровый дизайн исследования, большое количество включенных больных, отклик 90% обеспечивают высокую надежность полученных данных, отражающих изучаемые показатели в условиях реальной клинической практики.

## Заключение

Результаты НИ НИКЕЯ подтвердили хорошую безопасность никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) у пациентов со стенокардией напряжения, отсутствие серьезных НЯ, связанных с его приемом. Наиболее частыми НЯ никорандила были гипотония и головная боль. Возникновение любых НЯ терапии повышало шанс неприверженности пациентов к лечению в 3 раза.

**Отношения и Деятельность.** Наблюдательное исследование НИКЕЯ проведено при спонсорской поддержке компании ПИК-ФАРМА, что не повлияло на результаты исследования и их трактовку.

**Relationships and Activities.** The NIKEA observational study was sponsored by JSC PIQ-PHARMA, which in no way affected the results of the study and their interpretation.

**Финансирование:** Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

**Funding:** The study was performed with the support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

## References / Литература

- Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, et al. Topical Issues of Drug Safety, Possibilities of Improving of Pharmacovigilance. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2019;7(3):109-19 (In Russ.) [Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., и др. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. Безопасность и Риск Фармакотерапии. 2019;7(3):109-19. DOI:10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119.
- Matveev AV, Krashenninikov AE, Egorova EA, Konyayeva EI. Application of drug-related problems approach to analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs' safety. Pharmacy & Pharmacology. 2019;7(4):215-23. (In Russ.) [Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Коняева Е.И. Применение системы проблем, связанных с лекарственными препаратами (drug-related problems), на примере группы нестероидных противовоспалительных средств. Фармация и Фармакология. 2019;7(4):215-223]. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-4-215-223.
- Lupkin S. One-Third Of New Drugs Had Safety Problems After FDA Approval. Shots health news from NPR. 2017 May 9 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.npr.org/sections/health-shots/2017/05/09/527575055/one-third-of-new-drugs-had-safety-problems-after-fda-approval>.
- Institute of Medicine. The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public. Washington, DC: The National Academies Press; 2007. DOI:10.17226/11750.
- Jiang J, Li Y, Zhou Y, et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: a prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. Int J Cardiol. 2016;224:183-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.08.305.
- Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report. UKPAR. Nicorandil 10 mg Tablets. Nicorandil 20 mg Tablets. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesources/con786861.pdf>.
- IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002;359(9314):1269-75. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
- Karpov YuA, Soboleva GN, Erpylova EA. Microvascular angina: issues of diagnosis and treatment 2019 Atmosphere. Cardiology News. 2018;(4):16-27 (In Russ.) [Карпов Ю.А., Соболева Г.Н., Ерпылова Е.А. Микрососудистая стенокардия: вопросы диагностики и лечения 2019 г. Атмосфера. Новости Кардиологии. 2018;(4):16-27].
- Gostishchev RV, Soboleva GN, Samko AN, Osiev AG. Pharmacological preconditioning. focus on nicorandil. Russian Journal of Cardiology. 2017;(8):114-21 (In Russ.) Гостищев Р.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н., Осиев А.Г. Фармакологическое прекодиционирование. в фокусе — никорандил. Российский Кардиологический Журнал. 2017;(8):114-21. DOI:10.15829/1560-4071-2017-8-114-121].
- Martsevich SYU, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. The First Results of the Evaluation of Long-Term Nicorandil Treatment Effect on the Probability of Cardiovascular Complications in Patients with Stable Coronary Artery Disease (Data of Observational NIKEA Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(3):335-42 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Первые результаты оценки влияния длительного применения никорандила на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца (данные наблюдательного исследования НИКЕЯ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(3):335-42]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-335-342.
- Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYU. Efficacy, Safety and Long-term Outcomes of Nicorandil Use in Patients with Stable Ischemic Heart Disease According to the Results of Randomized and Observational Studies. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(5):641-8 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Эффективность, безопасность и отдаленные исходы применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца по данным рандомизированного и наблюдательного исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):641-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-641-648.
- Roland E. Safety profile of an anti-anginal agent with potassium channel opening activity. Eur Heart J. 1993;14(Suppl B):48-52. DOI:10.1093/eurheartj/14.suppl\_b.48.
- Witchitz S, Darmon JY. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease. Cardiovasc Drugs Ther 1995;9 Suppl. 2:237-43. DOI:10.1007/BF00878471.
- [Кордирик®. Инструкция по медицинскому применению препарата [цитировано 20.06.2022]. Доступно из: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e4915836-d882-4282-a300-5447024e3f99](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4915836-d882-4282-a300-5447024e3f99)].
- Martsevich SYU, Kutishenko NP, Deev AD, on behalf of the participants of the QUASAR study. Comparative evaluation of the antianginal efficacy and safety of nicorandil against the background of basic therapy with beta-blockers in patients with coronary heart disease with stable angina pectoris. Kardiologia. 2016;56(10):30-4 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. от имени участников исследования КВАЗАР. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β-адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Кардиология. 2016;56(10):30-4]. DOI:10.18565/cardio.2016.10.30-34.
- Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization. Drugs. 2011;71(9):1105-19. DOI:10.2165/11592300-000000000-00000.
- Pisano U, Deosaran J, Leslie SJ, Rushworth GF, Stewart D, Ford I, Watson AJ. Nicorandil, Gastrointestinal Adverse Drug Reactions and Ulcerations: A Systematic Review. Adv Ther. 2016;33(3):320-44. DOI:10.1007/s12325-016-0294-9.
- Sizova ZM, Kozlova NV, Zakharova VL, Shameeva ES. Comparative Assessment Of Effects Of Isosorbide Dinitrate, Isosorbide-5 Mononitrate And Nicorandil On The Frequency Of Angina Attacks And Vasoregulating Endothelial Function In Patients With Ischemic Heart Disease. Kardiologia. 2015;55(2):10-5 (In Russ.) [Сизова Ж.М., Козлова Н.В., Захарова В.Л., Шамеева Е.С. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5- мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2015;55(2):10-5]. DOI:10.18565/cardio.2015.2.10-15.
- Beldiev SN, Egorova IV, Gavrilenko NG, et al. Reflection of foreign data on the ulcerogenic effect of nicorandil in domestic publications of 2009-2018. Medicine. 2019;7(2):40-58 (In Russ.) [Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Гавриленко Н.Г., и др. Отражение зарубежных данных об ulcerогенном действии никорандила в отечественных публикациях 2009-2018 годов. Медицина. 2019;7(2):40-58]. DOI:10.29234/2308-9113-2019-7-2-40-58.
- Hanai Y, Mita M, Hishinuma S, Shoji M. [Systematic review on the short-term efficacy and safety of nicorandil for stable angina pectoris in comparison with those of β-blockers, nitrates and calcium antagonists]. Yakugaku Zasshi. 2010;130(11):1549-63 (In Japanese). DOI:10.1248/yakushi.130.1549.
- Dunn N, Freemantle S, Pearce G, et al. Safety profile of nicorandil--prescription-event monitoring (PEM) study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 1999;8(3):197-205. DOI:10.1002/(SICI)1099-1557(199905/06)8:3<197::AID-PDS422>3.0.CO;2-T.

About the Authors / Информация об авторах:

**Лукина Юлия Владимировна** [Yulia V. Lukina]  
eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099  
**Кутишенко Наталья Петровна** [Natalia P. Kutishenko]  
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0001-6395-2584

**Марцевич Сергей Юрьевич** [Sergey Yu. Martsevich]  
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362

© Коллектив авторов, 2022  
УДК 616.124.2  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17098>  
ISSN – 2073-8137

## КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ФОРМИЛХРОМОНА. ФОКУС НА ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИЙ

Д. И. Поздняков, И. Е. Рыбалко, К. Х. Саркисян

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Российская Федерация

## THE CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF 3-FORMYLCHROMONE DERIVATIVES. FOCUS ON CHANGES IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF MITOCHONDRIA

Pozdnyakov D. I., Rybalko I. E., Sarkisyan K. H.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Russian Federation

Проведено изучение кардиопротекторной активности шести новых производных 3-формилхромона в сравнении с триметазидином и мельдонием при курсовом терапевтическом пероральном введении в условиях экспериментального инфаркта миокарда. Установлено, что применение производных 3-формилхромона увеличивает активность цитратсинтазы и соответственно метаболическую активность интерфибриллярных митохондрий, подавляя при этом образование супероксид-радикала в субсарколеммальных митохондриях, уменьшая зону некроза миокарда.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, производные 3-формилхромона, митохондриальная дисфункция, кардиопротекция

A study evaluated the cardioprotective activity of six new derivatives of 3-formylchromone in comparison with trimetazidine and meldonium during the course of therapeutic oral administration in experimental myocardial infarction. As a result, it was found that the use of 3-formylchromone derivatives increases the activity of citrate synthase and, accordingly, the metabolic activity of interfibrillary mitochondria, while suppressing the formation of a superoxide radical in subsarcolemal mitochondria, reducing the zone of myocardial necrosis.

*Keywords:* myocardial infarction, 3-formylchromone derivatives, mitochondrial dysfunction, cardioprotection

**Для цитирования:** Поздняков Д. И., Рыбалко И. Е., Саркисян К. Х. КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ФОРМИЛХРОМОНА. ФОКУС НА ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИЙ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):411-414. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17098>

**For citation:** Pozdnyakov D. I., Rybalko I. E., Sarkisyan K. H. THE CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF 3-FORMYLCHROMONE DERIVATIVES. FOCUS ON CHANGES IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF MITOCHONDRIA. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):411-414. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17098> (In Russ.)

АТФ – аденозинтрифосфат  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ЛО – ложнооперированные животные

НК – негативный контроль  
IFM – интерфибриллярные митохондрии  
SSM – субсарколеммальные митохондрии

**И**шемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда как самый неблагоприятный исход данного заболевания представляют собой главную причину высокого уровня смертности населения экономически развитых и развивающихся стран. В комплексной терапии ИБС находят свое применение кардиопротекторы – группа лекарственных средств, действие которых направлено на восстановление метаболических процессов в ишемизированном миокарде. Кардиопротекторы являются вспомогательными средствами в терапии ИБС, имеющими класс доказанности IIb [1]. К наиболее известным представителям данной фармакотерапевтической группы относятся три-

метазидин – ингибитор 3-кетоацил-КоА-тиолазы и соответственно митохондриального метаболизма жирных кислот [2], а также мельдоний, который ингибирует  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазу и подавляет реакции «карнитинового шаттла» с накоплением  $\gamma$ -бутиробетаина [3].

Данные средства в той или иной степени оказывают влияние на функцию митохондрий и метаболические клеточные процессы. Митохондрии играют ключевую роль в нормальном функционировании сердца, а также в патогенезе различных заболеваний миокарда, включая ИБС. В условиях физиологического функционирования митохондрии миокарда обеспечивают генерацию макроэргов в виде АТФ,

регулируют процессы апоптоза и генерации свободных радикалов [4]. В настоящее время в кардиомиоцитах идентифицированы два подтипа митохондрий: субсарколеммальные (SSM) и интерфибриллярные (IFM), отличающиеся как по своей активности, так и по степени участия в развитии патологического процесса при ишемии миокарда [5, 6]. В этой связи можно предположить, что актуальным направлением кардиопротективной терапии может являться дифференцированное воздействие на изменение митохондриальной функции с повышением активности IFM и ограничением SSM субпопуляций [7].

Цель исследования: оценить влияние производных 3-формилхромона на изменение активности митохондриальных субпопуляций в условиях экспериментальной ишемии миокарда.

**Материал и методы.** Объектами для исследования выступали производные 3-формилхромона с лабораторными шифрами: ХА-1 (3-[(1E)-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он), ХА-2 (3-[(1E)-3-(3,4-диметилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он); ХА-3 (3-[(1E)-3-(2-гидрокси-5-метилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он); ХА-4 (3-[(1E)-3-(5-фтор-2-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он); ХА-5 (3-[(1E)-3-(2-гидрокси-3-йод-5-метилфенил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-4Н-1-бензопиран-4-он) и ХА-6 (3-[(E)-3-(3,5-дитрет-бутил-4-гидрокси-фенил)-3-оксопроп-1-енил]-6-метокси-хромен-4-он). Синтез данных соединений был осуществлен на кафедре органической химии ПМФИ – филиала ВолГМУ. Строение веществ подтверждалось спектроскопическими методами анализа (ЯМР, ИК и УФ-спектроскопией) [8].

В качестве биологической модели в исследование были взяты 200 аутбредных особей крыс-самцов (Wistar). Животные для экспериментальных целей были предоставлены аккредитованным центром разведения лабораторных животных «Рапполово». До непосредственного начала эксперимента крысы находились в условиях карантина на протяжении двух недель. Во время исследования крысы содержались в помещениях экспериментального вивария со стандартными для данного вида животных условиями размещения: температура окружающего воздуха 18–22 °С, влажность 60–70 %, при смене суточного цикла, соответствующего циркадному ритму животных. Содержание и манипуляции, проводимые с животными, соответствовали международным нормам экспериментальной этики [9].

Экспериментальный инфаркт миокарда моделировали у крыс в условиях хлоралгидратной анестезии (внутрибрюшинно, 350 мг/кг) путем необратимого лигирования коронарной артерии в области левого желудочка в верхней трети по ходу кровеносного сосуда [8]. При постановке эксперимента, разработке соответствующего дизайна исследования все животные были разделены на несколько групп. В первую группу включались ложнооперированные животные (ЛО). Вторая группа крыс – негативный контроль (НК), группа с модельной патологией, которой фармакокоррекция не проводилась. Также были выделены группы животных, получавших препараты сравнения и исследуемые вещества. Количество животных в группе равнялось 20 особям. В случае смертности экспериментальные группы формировались методом «добора». У десяти животных из группы оценивали изменение митохондриальной функции, у оставшихся десяти оценивали изменение зоны некроза миокарда. В качестве препара-

тов сравнения выступали лекарственные препараты кардиопротекторного действия, присутствующие на отечественном фармацевтическом рынке – мельдоний («Милдронат®», Grindex, Латвия) и триметазидин («Предуктал®», АНФАРМ, Польша). Референты вводили перорально в дозе 100 мг/кг – мельдоний [10] и 35 мг/кг – триметазидин [8]. Изучаемые соединения вводили в дозе 20 мг/кг [11]. Референтные препараты и исследуемые вещества (в виде тонкодисперсной водной суспензии) вводили на протяжении 10 дней после моделирования инфаркта миокарда через атравматичный зонд, однократно в сутки. Первое введение соединений и референтов осуществляли после пробуждения животных. На 11-й день эксперимента крыс под анестезией декапитировали и извлекали миокард, который перфузировали буферным раствором HEPES (рН=7,4). С целью выделения митохондриальных субпопуляций миокард гомогенизировали в среде (рН=7,4): сахароза 250 мМ +10 мМ Трис-НСl +0,5 мМ ЭДТА. Гомогенат центрифугировали при 1000 г на протяжении 10 минут. Полученный супернатант делили на две части (А и В), первую из которых (А) повторно центрифугировали при 8000 г 5 мин. Осадок ресуспендировали в среде выделения, полученная среда представляла собой взвесь SSM. Для изоляции IFM в части центрифугата (В) использовали соответствующую методику [12]. Все операции выполнялись при 4 °С. В митохондриальных субпопуляциях оценивали активность цитратсинтазы и концентрацию супероксид-радикала.

Активность цитратсинтазы определяли спектрофотометрически в реакции образования 2-нитро-5-бензойной кислоты из 5'-дителиобис (2-нитробензойной кислоты) в присутствии ацетилкофермента А и анализируемой взвеси митохондрий. Изменение оптической плотности смеси регистрировали при 412 нм. Активность пересчитывали на концентрацию белка (оценивали по методу Бредфорда) в образце и выражали в Ед/мг [13]. Концентрацию супероксид-радикала определяли по изменению флуоресцентного сигнала дигидроэтидий бромид в образцах, также пересчитывали на содержание белка в образце и выражали в нмоль/г [14]. Изменение величины зоны некроза миокарда у крыс с экспериментальным ишемическим поражением сердца оценивали путем определения абсорбции в УФ-спектре окрашенного тканевого хлороформного экстракта формазана (трифенилтетразолиевый метод) [8].

Статистический анализ результатов эксперимента производили с применением программного обеспечения статистического анализа STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Данные представляли в виде  $M$  (среднее)  $\pm$  SEM (стандартная ошибка среднего). Статистические отличия между экспериментальными группами выявляли методом дисперсионного анализа в однофакторном варианте с постпроцессингом, где использовался критерий Ньюмена – Кейлса. Критический уровень значимости составлял  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Активность цитратсинтазы в группе животных НК была ниже аналогичной у ЛО крыс: в митохондриальных субпопуляциях IFM – на 87,7 % ( $p < 0,05$ ), SSM – на 33,9 % ( $p < 0,05$ ). На фоне введения животных препаратов сравнения значимого изменения активности цитратсинтазы в интерфибриллярных митохондриях отмечено не было. Вместе с тем применение мельдония способствовало восстановлению активности цитратсинтазы в субсарколеммальной субпопуляции до уровня ЛО животных. У крыс,

которые получали исследуемые соединения ХА 1–6, активность IFM-цитратсинтазы превосходила аналогичную у группы крыс НК в 3,1 ( $p < 0,05$ ); 4,0 ( $p < 0,05$ ); 3,3 ( $p < 0,05$ ); 3,4 ( $p < 0,05$ ); 3,9 ( $p < 0,05$ ) и 4,3 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно, что также было достоверно выше результатов оценки ферментативной активности у животных, получавших препараты сравнения. Стоит отметить, что статистически значимых отличий активности цитратсинтазы субсарколеммальных митохондрий у крыс, получавших исследуемые вещества, и ЛО животных не установлено (рис. 1).

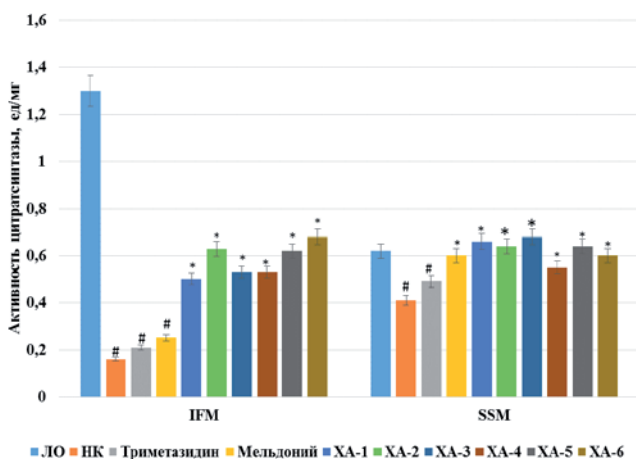


Рис. 1. Изменение активности цитратсинтазы в митохондриальных субпопуляциях миокарда у крыс на фоне введения исследуемых веществ и референтов.  
Примечание. \* –  $p < 0,05$  по отношению к НК животным; # –  $p < 0,05$  по отношению к ЛО животным

Анализируя данные, полученные в ходе оценки изменения концентрации супероксид-радикала в митохондриальных субпопуляциях (рис. 2), установили, что в интерфибриллярных митохондриях в группе крыс НК содержание супероксид-радикала было выше аналогичного у ЛО крыс в 5,8 раза ( $p < 0,05$ ), тогда как в SSM субпопуляции концентрация супероксид-радикала у животных, лишенных фармакологической поддержки, превосходила таковую у ЛО крыс в 7,7 раза ( $p < 0,05$ ). Применение триметазида и мельдония способствовало повышению содержания супероксид-радикала в IFM субпопуляции по отношению к группе крыс НК в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) и 2,4 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. В субсарколеммальных митохондриях концентрация супероксид-радикала у экспериментальных животных, которым фармакологическую коррекцию инфаркта миокарда проводили путём перорального введения препаратов сравнения, не отличалась ( $p > 0,05$ ) от аналогичной у группы НК. На фоне введения крысам изучаемых веществ в субсарколеммальной субпопуляции наблюдалось снижение концентрации активных форм кислорода, представленного супероксид-радикалом в сравнении с группой животных НК: ХА-1 на 82,2 % ( $p < 0,05$ ); ХА-2 на 85,7 % ( $p < 0,05$ ); ХА-3 на 80,4 % ( $p < 0,05$ ); ХА-4 на 81,3 % ( $p < 0,05$ ); ХА-5 на 83,5 % ( $p < 0,05$ ) и ХА-6 на 84,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Содержание супероксид-радикала в SSM субпопуляции у крыс, которым вводили анализируемые соединения, было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже аналогичного у крыс, получавших препараты сравнения. В интерфибриллярных митохондриях содержание супероксид-радикала у животных, которым вводили исследуемые вещества, статистически значимо не отличалось от группы крыс НК (рис. 2).

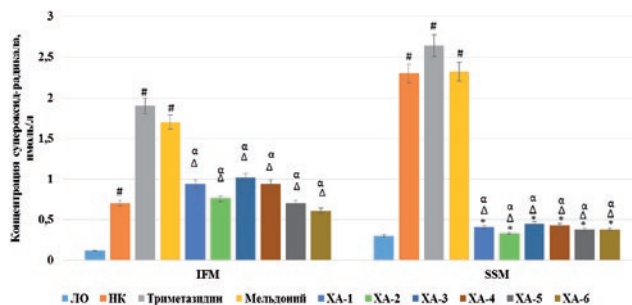


Рис. 2. Влияние изучаемых соединений на изменение концентрации супероксид-радикала в митохондриальных субпопуляциях миокарда у крыс.

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по отношению к НК животным; # –  $p < 0,05$  по отношению к ЛО животным;  $\alpha$  –  $p < 0,05$  по отношению к крысам, которым вводили триметазидин;  $\Delta$  –  $p < 0,05$  по отношению к крысам, которым вводили мельдоний

Следует отметить, что нарушение митохондриального метаболизма в группе крыс НК, вероятно, способствовало увеличению зоны некроза миокарда, которая составляла  $33,2 \pm 2,1$  %. Применение препаратов сравнения: триметазида и мельдония – способствовало уменьшению зоны некроза миокарда относительно группы крыс НК на 23,0 % ( $p < 0,05$ ) и на 17,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, тогда как применение анализируемых веществ – представителей ряда производных 3-формилхромона приводило к снижению данного показателя на 39,2 % ( $p < 0,05$ ); 36,4 % ( $p < 0,05$ ); 38,3 % ( $p < 0,05$ ); 36,4 % ( $p < 0,05$ ); 33,7 % ( $p < 0,05$ ) и 28,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно для соединений ХА 1–6. Также в ходе исследования было установлено, что величина некротического очага у крыс, получавших исследуемые вещества и референтные препараты, статистически значимо не различалась ( $p > 0,05$ ) (рис. 3).

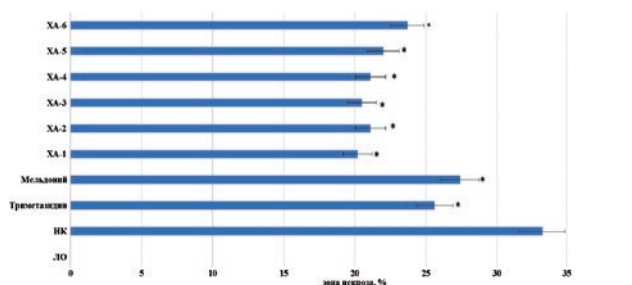


Рис. 3. Влияние изучаемых соединений на изменение зоны некроза миокарда у крыс.

Примечание: \* –  $p < 0,05$  относительно НК животных (критерий Ньюмена – Кейлса)

Проведенное исследование показало, что курсовое терапевтическое применение новых производных 3-формилхромона в условиях экспериментального инфаркта миокарда способствовало увеличению активности цитратсинтазы – основного ферментативного маркера митохондриального биогенеза [15], причем энзиматическая активность более значимо возрастала в протективной IFM субпопуляции. Введение изучаемых соединений приводило к снижению генерации супероксид-радикала в субсарколеммальных митохондриях, практически не влияя на данный показатель в IFM субпопуляции. Данный факт может быть связан с наличием у производных 3-формилхромона антирадикальных свойств, а также с восстановлением активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы [16]. На фоне введения животным препаратов сравнения наблюдалось повышение концентрации су-



пероксид-радикала как в IFM, так и в SSM субпопуляциях, что может быть связано с разобщающим действием данных препаратов на митохондриальный метаболизм. Регуляторный потенциал производных 3-формилхромона в отношении митохондриального биогенеза может быть опосредован влиянием на белки семейства сиртуинов [17], отвечающих практически за все аспекты функциональной активности митохондрий, включая процессы аутофагии, окислительного метаболизма и синтеза органелл *de novo* [18].

**Заключение.** На основании проведенного исследования можно предполагать наличие кардиопротекторной активности у исследуемых производных 3-формилхромона, которая связана с восстановлением функции митохондриальной IFM субпопуляции и подавлением генерации супероксид-радикала (соответственно окислительного стресса) в SSM субпопуляции, что в свою очередь отличает данные вещества от применяемых в клинической практике средств кардиопротекторного действия.

### Литература/References

1. Poluektov Y. M., Petrushanko I. Y., Undrovinas N. A. Glutathione-related substances maintain cardiomyocyte contractile function in hypoxic conditions. *Sci. Rep.* 2019;9(1):4872. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41266-2>
2. Marzilli M., Vinereanu D., Lopaschuk G. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int. J. Cardiol.* 2019;293:39-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.063>
3. Schobersberger W., Dünwald T., Gmeiner G., Blank C. Story behind meldonium-from pharmacology to performance enhancement: a narrative review. *Br. J. Sports Med.* 2017;51(1):22-25. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096357>
4. Kumar A. A., Kelly D. P., Chirinos J. A. Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2019;139(11):1435-1450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036259>
5. Ribeiro Junior R. F., Dabkowski E. R., Shekar K. C., O'Connell K. A., Hecker P. A. MitoQ improves mitochondrial dysfunction in heart failure induced by pressure overload. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;117:18-29. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.012>
6. Crochemore C., Mekki M., Corbière C. Subsarcolemmal and interfibrillar mitochondria display distinct superoxide production profiles. *Free Radic. Res.* 2015;49(3):331-337. <https://doi.org/10.3109/10715762.2015.1006212>
7. Sun J., Nguyen T., Aponte A. M. Ischaemic preconditioning preferentially increases protein S-nitrosylation in subsarcolemmal mitochondria. *Cardiovasc. Res.* 2015;106(2):227-236. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv044>
8. Voronkov A. V., Pozdnyakov D. I., Rukovitsyna V. M., Oganessian E. T., Voronkova M. P. Cardiotropic properties of chromone-3-aldehyde derivatives under an experimental cardiac infarction complicated with hypercholesterolemia. *Health Risk Analysis.* 2019;3:128-134. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.3.15>
9. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2020;18(7):e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>
10. Demir D., Kuru Bektaşoğlu P., Koyuncuoğlu T. Neuroprotective effects of mildronate in a rat model of traumatic brain injury. *Injury.* 2019;50(10):1586-1592. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.08.036>
11. Руковицина В. М., Поздняков Д. И., Чиряпкин А. С., Оганесян Э. Т. Производные 3-формилхромона как модуляторы активности митохондриального ком-

Информированное согласие: Экспериментальное исследование проведено в полном соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (изложенными в национальном стандарте «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ Р 53434–2009), с соблюдением Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Общими этическими принципами экспериментов на животных (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003) и Положительным заключением этического комитета (протокол № 10 от 12.01.2019).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

- плекса III. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2019;4:114-121. [Rukovitsina V. M., Pozdnyakov D. I., Chiryapkin A. S., Oganessian E. T. Derivatives of 3-formylchromone as modulators of mitochondrial complex III activity. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. – Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2019;4:114-121. (In Russ.)].
12. Long Q., Huang L., Huang K., Yang Q. Assessing Mitochondrial Bioenergetics in Isolated Mitochondria from Mouse Heart Tissues Using Oroboros 2k-Oxygraph. *Methods Mol. Biol.* 2019;1966:237-246. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9195-2\\_19](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9195-2_19)
  13. Kras K. A., Hoffman N., Roust L.R., Benjamin T. R., Filipis E. A., Katsanos C. S. Adenosine Triphosphate Production of Muscle Mitochondria after Acute Exercise in Lean and Obese Humans. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2019;51(3):445-453. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001812>
  14. Zhu Z., Guo R., Li Y., Li S., Tu P. Comparison of three analytical methods for superoxide produced by activated immune cells. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2020;101:106637. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2019.106637>
  15. Wilcox X. E., Ariola A., Jackson J. R., Slade K. M. Overlap Concentration and the Effect of Macromolecular Crowding on Citrate Synthase Activity. *Biochemistry.* 2020;59(18):1737-1746. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.0c00073>
  16. Воронков А. В., Поздняков Д. И., Руковицина В. М., Веселова О. Ф., Олохова Е. А., Оганесян Э. Т. Антирадикальные и хелатирующие свойства производных хромон-3-альдегида. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2019;82(12):32-35. [Voronkov A. V., Pozdnyakov D. I., Rukovitsina V. M., Veselova O. F., Olokhova E. A., Oganessian E. T. Antiradical and chelating properties of chromone-3-aldehyde derivatives. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya. – Experimental and clinical pharmacology.* 2019;82(12):32-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-12-32-35>
  17. Pozdnyakov D. I., Voronkov A. V., Rybalko A. E. Chromone-3-aldehyde derivatives – sirtuin 2 inhibitors for correction of muscular dysfunction. *Curr. Iss. Pharm. Med. Sci.* 2019;32(1):45-50. <https://doi.org/110.2478/cipms-2019-0010>
  18. van de Ven R. A. H., Santos D., Haigis M. C. Mitochondrial sirtuins and Molecular Mechanisms of Aging. *Trends Mol. Med.* 2017;23(4):320-331. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.02.005>

Поступила 03.08.2021

### Сведения об авторах:

Поздняков Дмитрий Игоревич, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии; тел.: 89187560889; e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Рыбалко Илья Евгеньевич, студент 3 курса фармацевтического факультета; тел.: 89884871784; e-mail: kinder11101995@yandex.ru

Саркисян Кристина Хореновна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии; тел.: 89286347378; e-mail: kristyfarm@rambler.ru

## «Лечить не болезнь, но больного»: Милдронат как средство комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии

Гордеев И. Г., Таратухин Е. О.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Москва, Россия

Статья посвящена эффектам препарата Милдронат, выходящим за пределы только цитопротекторной активности. Акцент сделан на свежих данных оригинальных исследований, показавших влияние препарата на состояние сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы в условиях ишемии. Приводится информация о новейших лабораторных исследованиях, открывающих новые перспективы применения препарата.

**Ключевые слова:** ишемия, реперфузия, когнитивные функции, эндотелиальная функция, липидный спектр, стенокардия напряжения.

Поступила 03/06–2013

Принята к публикации 07/06–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 95-98

### "Treat the patient, rather than the disease": mildronate as a component of complex cardiovascular therapy

Gordeev I. G., Taratukhin E. O.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University

The paper focuses on cytoprotective and additional effects of mildronate. The emphasis is on the latest original research evidence on mildronate effects in the settings of cardiovascular and cerebral ischemia. The authors also describe the latest laboratory data on the new therapeutic potential of mildronate.

**Key words:** ischemia, reperfusion, cognitive function, endothelial function, lipid profile, effort angina.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 95-98

Как свидетельствуют данные статистики здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания в странах Запада по-прежнему остаются основной причиной смертности и стойкой потери трудоспособности [1]. Не менее драматична ситуация и в России [2]. Поражения артериального русла связаны в подавляющем большинстве случаев с атеросклерозом и приводят к развитию хронических и острых ишемических событий. В клинической практике обычно выделяется ведущий синдром, связанный с нозологической единицей, на борьбу с которым направляются основные силы врача. При поражении артерий сердца это кардиологическая патология, а при поражении системы внутренней сонной артерии — неврологическая. Важно помнить, что сердечно-сосудистая система у пациента едина, и любой врач на своём опыте может показать, что практически никогда то или иное заболевание не бывает изолированным. А это значит, что всегда необходимо проводить комплексную терапию, направленную на нивелирование максимального числа патологических процессов в различных сосудистых бассейнах.

В борьбе с ишемической патологией важную роль продолжают играть цитопротективные средства. Оптимизация метаболизма в условиях недостаточного кровоснабжения ткани является одним из легко доступных путей улучшения состояния и самочувствия пациента, предотвращения ремоделирования страдающей ткани и органа. В первую очередь, это относится к миокарду и к ткани головного мозга. Изменение структуры потребления энергетических субстратов в сторону ограничения потребления жирных кислот является уже доказавшим эффективность и перспективность составляющей антиишемического эффекта. Смещение энергетического

метаболизма в сторону окисления глюкозы позволяет снизить потребность клеток в кислороде, а значит, уменьшить их повреждение в условиях его нехватки. Это достигается, в частности, изменением синтеза и концентрации L-карнитина и  $\gamma$ -бутиробетина [3–5].

Несмотря на явную значимость и эффективность цитопротекции, препаратов, способных ее обеспечить присутствует на рынке совсем немного. К тому же, они имеют разные профили безопасности. В 2011 г были получены данные о развитии синдрома Паркинсона на фоне приёма триметазидина и, согласно финальному анализу данных эффективности и безопасности триметазидин-содержащих лекарственных препаратов в 2012 г, был сделан вывод о том, что польза при применении данного препарата превышает риск развития двигательных нарушений только при его применении у пациентов со стенокардией в качестве дополнительной терапии при недостаточном терапевтическом эффекте базисной терапии, или непереносимости других антиангинальных лекарственных средств [6].

Цитопротекторным препаратом, доказавшим в целом ряде крупных исследований свою эффективность, обладающим благоприятным профилем безопасности является Милдронат (мельдоний) (Гриндекс, Латвия; Фармстандарт, Россия).

В исследовании Агеева Ф. Т. и соавт. (2013) было показано, что приём Милдроната три летних месяца в дозе 500 мг/сут. лицами 38–75 лет с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений достоверно приводил к снижению систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, повышению уровня натрия (теряемого в жару) и постепенному росту качества жизни,— параметрам,

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: cardio03@list.ru

[Гордеев И. Г. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 л/ф, Таратухин Е. О.\* — к. м. н., ассистент кафедры].

соответствующим адаптивным реакциям здоровых людей. Авторы рекомендуют использовать Милдронат в качестве адаптогена во время летней жары [7]. Однако основная группа показаний Милдроната — сердечно-сосудистые заболевания.

Целый ряд исследований демонстрирует преимущества данного препарата при стенокардии напряжения, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сопутствующей патологии. Важнейшими исследованиями сердечно-сосудистых эффектов Милдроната при кардиальной ишемии были MILSS I и MILSS II, посвящённые оценке эффективности и безопасности Милдроната в комплексной терапии стенокардии напряжения. Дзерве В.Я. и соавт. (2011) от рабочей группы исследования сообщает, что на фоне приема препарата 1000 мг/сут. повышение толерантности к физической нагрузке в форме общей длительности велоэргометрической пробы было наиболее выраженным и достоверным ( $35,18 \pm 53,29$  с,  $p=0,002$ ). Дальнейшее повышение дозы подобных результатов не показало [17].

Воронков Л.Г. и соавт. (2008) сообщают об улучшении функции эндотелия больных с ХСН при применении Милдроната. Больным и группе контроля была проведена манжеточная проба плечевой артерии после применения инфузии Милдроната. Показано, что, хотя в группе здоровых добровольцев прирост диаметра артерии и был несколько выше по сравнению с больными, непосредственный положительный эффект препарата в сравнении с плацебо оказался достоверным. Увеличение диаметра составило  $5,8 \pm 0,9\%$  мм ( $p < 0,001$ ) [18].

Дзерве В.Я. и соавт. (2011) исследовали эффекты Милдроната у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и атеросклерозом периферических артерий. В пробе с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия и тредмил-тест) было выявлено значительное увеличение, как продолжительности нагрузки, так и максимального в ней усилия. Благоприятное влияние сохранялось также через месяц после прекращения терапии [19].

Стаценко М.Е. и соавт. (2013) сообщается о возможности коррекции астенических расстройств в пожилом возрасте при сопутствующей артериальной гипертензии (АГ). В исследовании 180 пациентов старше 65 лет проводился 12-месячный плацебо-контролируемый приём Милдроната. В группах Милдроната произошло достоверное уменьшение доли пациентов с общей астенией (на 60,0–70,5%,  $p < 0,05$ ), а также со сниженной мотивацией и активностью. В группе плацебо показатели не изменились, а доля больных с психической астенией выросла на 45,4% ( $p < 0,05$ ). Авторы делают вывод, что Милдронат (мельдоний) в составе комплексной терапии АГ способен уменьшать проявления вторичного соматогенного астенического синдрома [20]. Гордеевым И.Г. и соавт. (2009) в исследовании реперфузионного синдрома при реваскуляризации сердца показано, что применение Милдроната в периоперационном периоде способствует улучшению общей и локальной сократимости миокарда ещё до проведения вмешательства, а также уменьшает степень послеоперационной дисфункции левого желудочка, вызываемой реперфузионным повреждением. В исследование входили как пациенты, подвергнувшиеся чрескожному вмешательству, так и шунтированию в условиях искусственного кровообращения [5].

Другой точкой приложения антиишемического эффекта Милдроната является цереброваскулярная болезнь. Недогада С.В. и соавт. (2012) сообщают о влиянии препарата на когнитивную функцию пожилых больных с АГ. На фоне терапии различными дозами милдроната и в группе плацебо

в течение 52 недель больным предлагались тесты MMSE (Mini-Mental State Examination), Шульте, Рейтена и другие, позволяющие оценить когнитивную функцию. Было показано, что по сравнению с плацебо в группах лечения достоверно сохранялась когнитивно-мнестическая функция, что проявлялось повышением среднего балла опросников и уменьшением времени для работы с ними. В группе контроля, напротив, показатели ухудшались [21]. Максимовой М.Ю. и соавт. (2013) проведено исследование Милдроната при остром нарушении мозгового кровообращения вследствие кардиогенной эмболии. Применялся препарат в дополнение к стандартной терапии. Группы лечения и контроля были равны и составляли по 30 пациентов. Оценка проводилась по шкалам NIHSS (шкала Национального института здоровья), Рэнкина, индексу Бартела. Результаты свидетельствуют о меньшей степени выраженности неврологических нарушений и инвалидизации в группе Милдроната, проявившейся уже к концу периода его внутривенного введения. Спустя 11 недель у всех больных отмечалась более высокая степень восстановления корковых функций — памяти, концентрации, речи. В группе же контроля положительный клинический эффект был достигнут в 30% случаев, и только у 15% он был оценен как хороший. Кроме того, отмечено положительное влияние милдроната на степень перекисного окисления липидов. По данным компьютерной томографии изменения перфузии в обеих группах не были значительными. Тем не менее, после курса лечения милдронатом увеличилась средне-полушарная относительная корковая перфузия в поражённом полушарии [3].

Михин В.П. и соавт. (2010) сообщают о влиянии Милдроната на эффективность гипотензивной терапии. В исследовании сравнения с триметазидином на фоне терапии эналаприлом (с титрацией дозы до достижения целевого давления) показано достоверное увеличение вазодилатирующей функции эндотелия, более выраженное сокращение толщины комплекса интима-медиа (16,2% в группе Милдроната и 9,7% — триметазидина). Применение Милдроната усиливало гипотензивный эффект эналаприла, позволяя быстрее и меньшими дозами достичь целевых значений, а также лучше, чем в монотерапии эналаприлом, стабилизировать суточный профиль артериального давления [22].

Важно отметить результаты Сергиенко И.В. и соавт. (2007), выявивших, что терапия Милдронатом способствует нормализации липидного профиля плазмы крови при ИБС. В исследование было включено 60 пациентов со стенокардией напряжения II–IV функциональных классов. Спустя 3 месяца терапии обнаружено достоверное снижение уровня холестерина ЛПНП (исходно  $3,06 \pm 1,32$ , на фоне терапии  $2,7 \pm 1,0$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), а также уменьшение уровня С-реактивного белка (с 1,5 до 1,0 мг/л,  $p < 0,01$ ). Выявлено повышение в сыворотке крови оксида азота (NO) с  $33,5 \pm 10,0$  до  $44,1 \pm 32,3$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Эти данные подтверждают плейотропность позитивного эффекта Милдроната на состояние сердечно-сосудистой системы [23]. Толстов С.Н. и соавт. (2012) показали, что Милдронат оказывает схожее с заместительной гормональной терапией влияние на метаболические и структурно-функциональные нарушения в период постменопаузы у женщин. Положительный эффект касался состояния липидного профиля (снижение уровня триглицеридов с  $2,3 \pm 0,3$  до  $1,9 \pm 0,5$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ; отношения триглицериды/ЛПВП с  $2,0 \pm 0,5$  до  $1,52 \pm 0,6$ ,  $p < 0,05$ ), снижения артериального давления и его суточной вариабельности, улучшения антиагрегационного эффекта сосудистой стенки. На фоне терапии Милдронатом уменьшились показатели жёсткости

сосудистой стенки, улучшилась эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии [24].

Учитывая специфику течения заболеваний у пациентов терапевтического профиля, чаще всего имеется коморбидность 3–4 нозологий, требующих назначения ряда направленных на различные участки патогенеза лекарственных средств. Это ведёт к полипрагмазии, что, в свою очередь, сказывается на частоте побочных эффектов и на приверженности пациентов к лечению [8]. Снижение комплаенса усугубляется ещё и тем, что часто сердечно-сосудистая патология протекает бессимптомно, не вызывая беспокойства, и у некоторых лиц может появляться недоумение от большого количества прописанных препаратов. В широкой практике всегда следует стремиться уменьшить количество таблеток, назначаемых пациенту, что способствует повышению комплаенса: так, в ряде исследований показано, что подобное влияние проявляется уже при объединении двух препаратов в форму одной комбинированной таблетки. В мета-анализах Gupta и соавт. (2010) и Messerli и соавт. (2008) однозначно показано, что применение комбинированной формы гипотензивного средства достоверно уменьшало частоту пропуска доз, и как результат, вело к более полному контролю за артериальным давлением [9, 10]. Ещё более важно, если сам препарат обладает плеiotропным положительным действием. В этом случае, приём меньшего количества таблеток даёт возможность комплексного воздействия и позволяет снизить вероятность побочных эффектов.

Довольно интересные данные были продемонстрированы в экспериментальных исследованиях Милдроната. Несмотря на уже достаточно хорошую изученность, попытки выявить новые свойства этого препарата продолжаются. Vilskerits и соавт. (2013) сообщается об улучшении функции эндотелия в условиях гипергликемии под влиянием более высокой концентрации  $\gamma$ -бутиробетина, индуцированной Милдронатом [11]. Влияние на диабетическую полинейропатию отмечалось также Sokolovska и соавт. (2011). Авторами

в модели сахарного диабета у крыс в течение 6 недель применения Милдроната показан достоверный эффект по предотвращению нейропатической боли, а также общее снижение средней концентрации глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина [15]. Klusa и соавт. (2013) сообщают об улучшении функции центральной нервной системы, а именно, изменений гиппокампа, кляющихся на обучаемость в эксперименте с применением Милдроната. Авторы отмечают, что этот препарат может быть полезен для улучшения когнитивной способности у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и деменцией [12]. Rumaks et al. (2012) изучено влияние препарата на реперфузионное повреждение клеток головного мозга. Ими показано, что неврологический статус в целом, мышечный тонус, степень дегенерации нейроцитов коры были лучше в группе животных, получившей премедикацию Милдронатом [13]. Наконец, Isaievs и соавт. (2011) продемонстрировано, что Милдронат не влияет на течение синдрома и болезни Паркинсона, а, напротив, способен улучшать гомеостаз нейроглиальных клеток [16].

Таким образом, применение Милдроната, являясь доказано безопасным, имеет целый ряд преимуществ, выходящих за пределы только цитопротекторного действия. В исследованиях на здоровых добровольцах, а также среди больных ИБС, ХСН, цереброваскулярной болезнью, АГ продемонстрировано, что приём Милдроната улучшает функцию эндотелия, состояние липидного профиля, предохраняет от реперфузионного повреждения, ускоряет восстановление функций миокарда и головного мозга после ишемических событий. Подобные плеiotропные эффекты, синергичные стандартной терапии, позволяют уменьшить дозы или даже количество применяемых препаратов, что благоприятно сказывается на приверженности лечению. А это значит, что в руках врача имеется надёжный и эффективный инструмент улучшения качества и увеличения продолжительности жизни своих пациентов.

## Литература

1. World Health Statistics 2013 (World Health Organization Report), pp.61–81 (URL: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2013/en/index.html](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2013/en/index.html) — обращение 09.06.2013).
2. Shalnova SA, Deev AD. Ischemic heart disease in Russia: prevalence and treatment: by the results of epidemiological trials. Ter Arkhiv, 2011; 1: 7–11. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространённость и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический архив.— 2011;1:7–11).
3. Maksimova MYu, Fjodorova TN, Sharypova TN. Mildronate in stroke. Pharmateka, 2013; 9: 99–110. Russian: (Максимова М. Ю., Фёдорова Т. Н., Шарыпова Т. Н. Применение милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. Фарматека, 2013; 9: 99–110).
4. Liepinsh E, Konrade I, Skapare E, et al. Mildronate treatment alters  $\gamma$ -butyrobetaine and L-carnitine concentrations in healthy volunteers. J Pharm Pharmacol, 2011; 63 (9): 1195–201
5. Gordеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Лусов В. А. Correcting of myocardial dysfunction in angina pectoris after coronary revascularization using cytoprotection by mildronate. Russ J Cardiol, 2009; 2 (76): 56–60. Russian (Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Лусов В. А. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации на фоне приёма цитопротектора милдроната. Российский кардиологический журнал, 2009; 2 (76): 56–60).
6. European Medicines Agency (EMA). (URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Trimetazidine\\_31/WC500129195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf) — обращение 09.06.2013).
7. Smirnova MD, Svirida ON, Vitsenja MV, et al. Usage of mildronate for adaptation of high-risk cardiovascular patients to extreme weather conditions (heat). Serdtse, 2013; 3 (71): 186–192. Russian (Смирнова М. Д., Свирида О. Н., Виценя М. В. и соавт. Использование милдроната для улучшения адаптации больных со средним и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений к аномальным климатическим условиям (воздействию жары). Сердце, 2013; 3 (71): 186–192).
8. Vjortkin AL, Rumjantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity: a review. Terapevt, 2009; 3: 29–35. Russian (Вёрткин А. Л., Румянцев М. А., Скотников А. С. Коморбидность: обзор. Терапевт, 2009; 3: 29–35).
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety and Effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. Hypertension, 2010; 55: 399–407.
10. Messerli FH. Review: fixed-dose drug combinations improve medication compliance compared with free-drug regimens. Evid Based Med, 2008; 13: 18–22.
11. Vilskersts R, Zharkova-Malkova O, Mezhapuke R et al. Elevated vascular gamma-butyrobetaine levels attenuate the development of high glucose-induced endothelial dysfunction. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013; May 27 (Epub ahead of print, doi: 10.1111/1440–1681.12127).
12. Klusa V, Muceniece R, Isaievs S et al. Mildronate enhances learning/memory and changes hippocampal protein expression in trained rats. Pharmacol Biochem Behav, 2013 May; 106:68–76.
13. Rumaks J, Pupure J, Svirskis S et al. Search for stroke-protecting agents in endothelin-1-induced ischemic stroke model in rats. Medicina (Kaunas), 2012; 48 (10): 525–31.

14. Bruveris Z, Antane V, Misane I. Effects of meldonium on sexual performance, sperm motility, testes morphology and blood biochemical markers in boars. *Anim Reprod Sci.* 2013; 136 (4): 303–9.
15. Sokolovska J, Rumaks J, Karajeva N et al. The influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model (Russian). *Biomed Khim.* 2011; 57 (5): 490–500.
16. Isajevs S, Isajeva D, Beitnere U. Mildronate as a regulator of protein expression in a rat model of Parkinson's disease. *Medicina (Kaunas).* 2011; 47 (10): 552–9.
17. Dzerve V, MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas)*, 2011; 47 (10): 554–51.
18. Voronkov LG, Shkurat IA, Lutsak EA. Mildronat influence on endothelial-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure: double-blind crossed placebo trial. *Rational Pharmacotherapy*, 2008; 2: 38–40. Russian (Воронков Л. Г., Шкурят И. А., Луцак Е. А. Влияние милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрёстное исследование. *Рациональная фармакотерапия*, 2008; 2: 38–40).
19. Dzerve Ya, Pozdnjakov YuM. Dynamic of exercise tolerance in patients with coronary heart disease during long-term mildronate treatment. *Russ J Cardiol*, 2011; 1 (87): 49–55. Russian (Дзерве В. Я., Поздняков Ю. М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом. *Российский кардиологический журнал*, 2011; 1 (87): 49–55).
20. Statsenko ME, Nedogoda SV, Turkina SV, et al. Asthenia in older patients with arterial hypertension: correction by meldonium. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2013; 9 (1): 21–6. Russian (Стаценко М. Е., Недогода С. В., Туркина С. В. и соавт. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013; 9 (1): 21–6).
21. Nedogoda SV, Statsenko ME, Turkina SV et al. Influence of meldonium-based treatment on cognitive function in older patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012; 11 (5): 33–8. Russian (Недогода С. В., Стаценко М. Е., Туркина С. В. и соавт. Влияние терапии мельдонием на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012; 11 (5): 33–8).
22. Mikhin VP, Khlebodarov FE. The perspectives of mildronate therapy in cardiovascular pathology. *Russ J Cardiol*, 2010; 4 (84): 158–68. Russian (Михин В. П., Хлебодаров Ф. Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией. *Российский кардиологический журнал*, 2010; 4 (84): 158–68).
23. Sergienko IV, Kikharchuk VV, Gabrusenko SA, et al. Estimation of combination therapy with mildronate influence on lipid profile, inflammatory markers, and endothelial function in coronary heart disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2007; 3: 3–7. Russian (Сергиенко И. В., Кухарчук В. В., Габрусенко С. А. и соавт. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2007; 3: 3–7).
24. Tolstov SN, Mychka VB, Salov IA. Comparing the effectiveness of different approaches to correction of vessel wall function in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012; 11 (4): 33–45. Russian (Толстов С. Н., Мычка В. Б., Салов И. А. Сравнительная эффективность различных подходов в коррекции нарушений структурно-функционального состояния сосудистой стенки у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012; 11 (4): 33–45).

## Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний

**М.Е. Стаценко**✉, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, [mestatsenko@rambler.ru](mailto:mestatsenko@rambler.ru)

**С.В. Туркина**, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, [turkina.vlg@gmail.com](mailto:turkina.vlg@gmail.com)

**Ю.Е. Лопушкова**, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, [yulija.89@bk.ru](mailto:yulija.89@bk.ru)

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

### Резюме

В статье проведен обзор эффективности применения мeldonия у пациентов с различными заболеваниями, в основе которых лежит вторичная митохондриальная дисфункция. Митохондрии – это сложные клеточные органеллы, управляющие многими метаболическими процессами, включая окисление жирных кислот (ЖК), цикл Кребса, окислительное фосфорилирование в цепи переноса электронов и многие другие. Именно в матриксе митохондрий происходят каскад сопряженных реакций аэробного окисления глюкозы в цикле трикарбоновых кислот и пируватдегидрогеназная реакция, в результате чего образуются субстраты, окисляющиеся в дыхательной цепи митохондрий, локализованной во внутренней митохондриальной мембране и непосредственно отвечающей за синтез аденозинтрифосфата (АТФ) – основного источника энергии для всех процессов, протекающих в клетке. Повреждение митохондрий может способствовать активации свободнорадикальных процессов и инициации механизмов программированной клеточной гибели. В обзоре представлены данные по эффективности использования мeldonия в качестве лекарственного средства, помогающего купировать патологические процессы в митохондриях. Мeldonий угнетает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных ЖК через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм недоокисленных ЖК – производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А, в условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В обзоре приводятся данные по эффективности использования мeldonия у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, гипертонией и т. д.), неврологическими нарушениями (инсультом, цереброваскулярной недостаточностью и т. д.), заболеваниями органов дыхания. Приведены данные о благоприятном действии мeldonия на иммунный ответ при заболевании коронавирусом, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, при антигриппозной вакцинации. Отмечено уменьшение астении на фоне применения мeldonия у больных, перенесших коронавирусную инфекцию.

**Ключевые слова:** мeldonий, митохондриальная дисфункция, метаболизм, гипоксия, коронавирус, цитопротекторы, антигипоксанты

**Для цитирования:** Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мeldonий. *Медицинский совет.* 2021;(14):110–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## New data on well-known drug: focus on meldonium

**Mikhail E. Statsenko**✉, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, [mestatsenko@rambler.ru](mailto:mestatsenko@rambler.ru)

**Svetlana V. Turkina**, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, [turkina.vlg@gmail.com](mailto:turkina.vlg@gmail.com)

**Yuliya E. Lopushkova**, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, [yulija.89@bk.ru](mailto:yulija.89@bk.ru)

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

### Abstract

The article reviews the efficacy of meldonium in patients with various diseases, which are based on secondary mitochondrial dysfunction. Mitochondria are complex cellular organelles that control many metabolic processes, including fatty acid oxidation, the Krebs cycle, oxidative phosphorylation in the electron transport chain, and many other processes. Many conditions can lead to secondary mitochondrial dysfunction and affect other diseases. Damage to mitochondria can promote the activation of free radical processes and the initiation of the mechanisms of programmed cell death, mitochondrial dysfunction decrease in the immune response, increase in the activity of the body's inflammatory response in various infections. Mitochondria appear to be important in COVID-19 pathogenesis because of its role in innate antiviral immunity, as well as inflammation.

The article presents data on the effectiveness of using meldonium as a drug that helps to arrest pathological processes in mitochondria. The main mechanism of action of meldonium is based on a decrease in L-carnitine levels and increase of peroxisomes activity in the cytosol. Meldonium was designed as an inhibitor of carnitine biosynthesis aimed to prevent accumulation of cytotoxic intermediate products of fatty acid beta-oxidation in ischemic tissues and to block this highly oxygen-consuming process. It is based on the correction of the energy metabolism of the cell. There was a positive trend in the use of meldonium in patients with diseases of the cardiovascular system (chronic ischemic diseases, chronic heart failure, arterial hypertension, etc.), neurological disorders (stroke, cerebrovascular insufficiency, etc.), respiratory diseases. The data on the beneficial effect of meldonium

on the immune response in patients with coronavirus, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, during vaccination with anti-influenza serum are presented. A decrease in asthenia was noted against the background of the use of meldonium in patients who had undergone coronavirus infection.

**Keywords:** meldonium, mitochondrial dysfunction, metabolism, hypoxia, coronavirus, cytoprotectors, antihypoxants

**For citation:** Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(14):110–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии (Мт) – это сложные клеточные органеллы, управляющие многими метаболическими процессами, включая окисление жирных кислот (ЖК), цикл Кребса, окислительное фосфорилирование в цепи переноса электронов и многие другие. Именно в матриксе митохондрий происходят каскад сопряженных реакций аэробного окисления глюкозы в цикле трикарбоновых кислот и пируватдегидрогеназная реакция, в результате чего образуются субстраты, окисляющиеся в дыхательной цепи митохондрий, локализованной во внутренней митохондриальной мембране и непосредственно отвечающей за синтез аденозинтрифосфата (АТФ) – основного источника энергии для всех процессов, протекающих в клетке [1]. В последние десятилетия растущий интерес к исследованиям митохондрий показал, что эти многофункциональные органеллы – нечто большее, они играют и другие ключевые роли в качестве сигнальных платформ, которые регулируют клеточный метаболизм, пролиферацию, смерть и иммунологический ответ. В качестве основных регуляторов митохондрии участвуют в патогенезе широкого спектра метаболических, нейродегенеративных, иммунных и неопластических нарушений [2–9].

Обладая митохондриальной пластичностью, Мт работают как центральные метаболические узлы, быстро адаптируясь к различным сигналам окружающей среды и метаболическим изменениям, чтобы удовлетворить биоэнергетические потребности клетки [10], благодаря чему они составляют динамическую сеть сигнальных органелл, играющих важную роль в метаболизме, пролиферации и выживании клеток [11].

Повреждение митохондрий может способствовать активизации свободнорадикальных процессов и инициации механизмов запрограммированной клеточной гибели, а нарушение митохондриального окислительного фосфорилирования, повреждение эндоплазматического ретикулума, изменение генной активности, в т. ч. генов, отвечающих за глюконеогенез, транспорт глюкозы, с одновременным увеличением синтеза провоспалительных цитокинов и нарушением в итоге углеводного и липидного обменов, могут способствовать прогрессированию патологий, вызывавших вторичную митохондриальную дисфункцию (МД).

Вместе с развитием учения о митохондриях и МД в настоящее время происходят разработка и изучение

лекарственных средств, способных восстанавливать нарушенный энергетический обмен клетки и увеличивать резистентность органов и всего организма к гипоксии. При МД происходит не только замедление митохондриального синтеза АТФ, но и нарушение обмена веществ в органелле в целом.

В связи с этим интерес к возможностям фармакологической коррекции нарушений энергетического обмена, сопряженных с гипоксией и энергодефицитом, постоянно растет [12, 13]. Поэтому целесообразность использования при МД антигипоксантов, препаратов прямо или опосредованно корригирующих энергетический обмен клетки, не вызывает сомнений [14]. Энерготропные препараты, повышающие продукцию АТФ и снижающие уровень лактат-ацидоза, способные вернуть процессы окисления в клетке на привычный аэробный путь, стали широко использоваться в протоколах лечения как первичной, так и вторичной МД в силу своей способности влиять на функцию митохондрий [14].

## ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛЬДОНИЯ

Механизм действия мельдония определяет его принадлежность к группе так называемых цитопротекторов – антигипоксантов, которые обеспечивают защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Мельдоний – активная молекула Милдроната®, имеющая химическую структуру, аналогичную аминокислоте, и известная как 3-(2,2,2-Триметилгидразиний) пропионата дигидрат – первоначально был синтезирован Латвийским институтом органического синтеза в 1970-х гг. как препарат с противоишемическим действием, который уже длительное время используется для лечения ишемии миокарда и головного мозга [15]. Клинические кардиопротективные эффекты достаточно хорошо изучены при хронической сердечной недостаточности (ХСН): отмечено позитивное влияние мельдония на течение ХСН при ишемической болезни сердца (ИБС). Результаты проведенных клинических исследований доказали, что включение мельдония в комплексную терапию ХСН в дозе 1000 мг в сутки в течение 12 нед. способствовало снижению функционального класса (ФК) сердечной недостаточности, повышению толерантности к выполнению физических нагрузок, увеличению сократимости миокарда (фракция выброса и систолический объем), улучшению

диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), улучшение самочувствия и качества жизни больных [16–21].

Мельдоний известен как лекарственный препарат, оказывающий негемодинамический антиишемический эффект. Доказана и востребована в клинической практике его антиангинальная активность [17, 22, 23].

Широко применяется мельдоний и в неврологической практике [24]. Выраженное нейропротекторное действие мельдония продемонстрировано при его использовании в комплексном лечении острого периода ишемического инсульта [25]. При хронической дисциркуляторной энцефалопатии препарат улучшает нейродинамические и регуляторные функции мозга [26], эффективен в коррекции когнитивной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста [27, 28]. Проведенные клинические исследования позволили позиционировать мельдоний (Милдронат®, АО ГРИНДЕКС) как препарат в составе комплексной терапии ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности, дисгормональной кардиомиопатии; подострых и хронических нарушений мозгового кровообращения (после инсульта, при цереброваскулярной недостаточности); умственном физическом перенапряжении (в т. ч. у спортсменов)<sup>1</sup>.

В проспективном, рандомизированном сравнительном исследовании пациентов с ХСН и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) мельдоний использовался в составе комплексной терапии в течение 12 нед. В дозе 1000 мг в сутки он способствовал статистически значимому регрессу выраженности воспаления, проявляющемуся в достоверном уменьшении уровня С-реактивного белка и улучшении показателей эластичности магистральных артерий в виде снижения скорости распространения пульсовой волны по сосудам как эластического, так и мышечного типов в сравнении с груп-

пой контроля, получающей только базисную терапию ХСН и ХОБЛ [29]. В этой же популяции пациентов отмечено влияние мельдония на показатели микроциркуляции и функцию внешнего дыхания [30]. Таким образом, мельдоний в клинике внутренних болезней можно рассматривать как наднозологический препарат, имеющий широкий спектр клинических эффектов [31]. Механизм действия мельдония и его кардиопротективные эффекты представлены на *рис. 1, 2*.

Ингибирование переносчика органических катионов / карнитина типа 2 (ОСТN2) мельдонием сопровождается снижением концентрации L-карнитина за счет уменьшения его транспорта в тканях и облегчения выведения с мочой. Снижение доступности L-карнитина снижает образование ацилкарнитиннов карнитинпальмитоилтрансферазой-1 (СРТ1). Кроме того, мельдоний снижает образование триметиламина (ТМА) из L-карнитина кишечной микробиотой и способствует выведению триметиламин-N-оксида (ТМАО) – метаболита ТМА, образованного флавиносодержащими монооксигеназами (FMO). В целом снижение концентрации ацилкарнитиннов и ТМАО определяет кардиопротекторный, антиатеросклеротический и антидиабетический эффекты мельдония [32].

Мельдоний ингибирует  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазу – последний фермент биосинтеза карнитина и карнитинпальмитоилтрансферазу I – фермент внутренней мембраны митохондрий, который катализирует перенос ацильной группы от кофермента-A к карнитину. В результате транспорт длинноцепочечных ЖК из цитозоля в митохондрии снижается и перенаправляется в пероксисомы [33], где они метаболизируются в ацилкарнитины со средней и короткой цепью для дальнейшего окисления в митохондриях, что предотвращает накопление в митохондриях токсичных длинноцепочечных промежуточных продуктов [32] и снижает образование митохондриальных АФК, соотношение которых увеличивается с ростом длины цепи ЖК [34].

Катаболические промежуточные соединения и побочные продукты длинноцепочечных ЖК, как известно, способны замедлять скорость потока электронов в цепи [35]

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Милдронат®. Номер ЛС-001115 от 12.05.2011, П N016028/01 от 30.09.2009, П N016028/02 от 20.05.2009. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=929d097b-34fc-4eaf-8049-5e8e5dd1a97a&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=929d097b-34fc-4eaf-8049-5e8e5dd1a97a&t=); [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6aefaeaa-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6aefaeaa-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=); [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c2472f14-5fee-4027-9863-2bbc407ad93e&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c2472f14-5fee-4027-9863-2bbc407ad93e&t=).

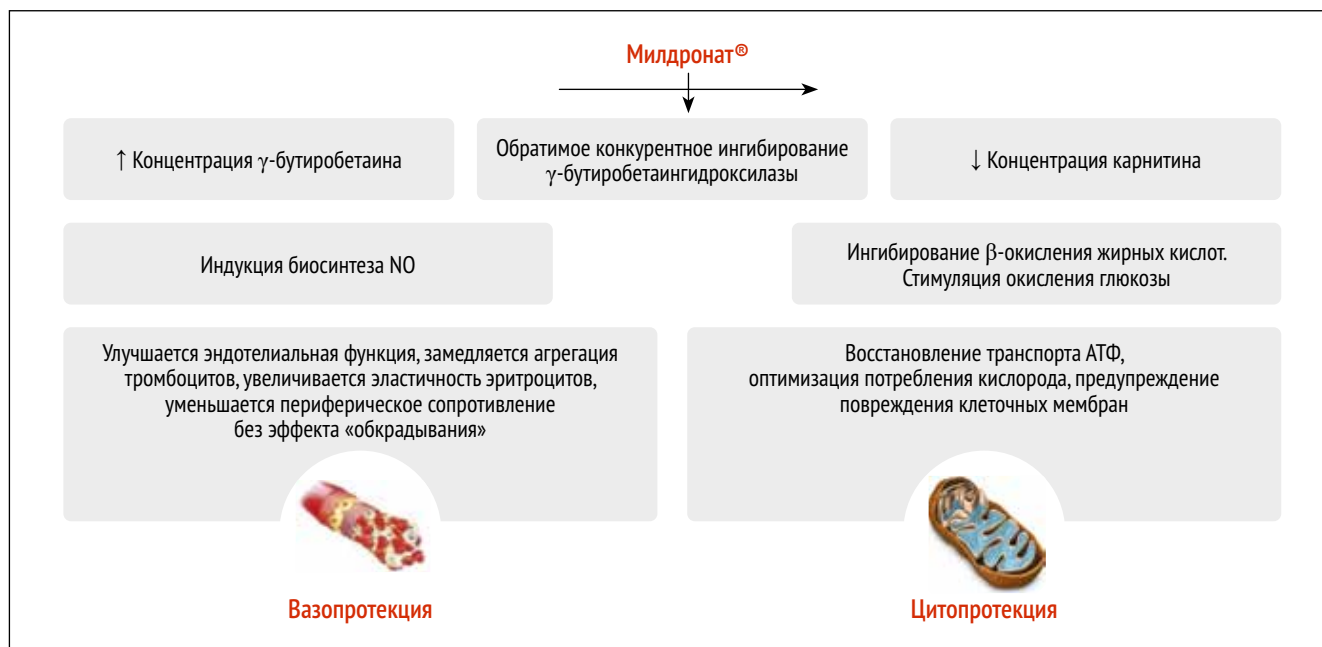
● **Рисунок 1.** Кардиопротекторные эффекты мельдония  
● **Figure 1.** Cardioprotective effects of meldonium



и нарушить поддержание митохондриального окислительно-восстановительного баланса и уменьшить образование АФК [35]. Таким образом, мельдоний снижает риск повреждения митохондрий, опосредованного метаболизмом длинноцепочечных ЖК, и смещает выработку энергии с окисления ЖК на гликолиз, требующий меньше кислорода, что более благоприятно в условиях ишемии. Мельдоний снижает концентрацию метгемоглобина и, следовательно, способствует большему транспорту O<sub>2</sub> эритроцитами. Структурное сходство мельдония



● **Рисунок 2.** Механизм действия мельдония  
 ● **Figure 2.** Mechanism of action of meldonium



с L-карнитином, вероятно, позволяет ему связываться с эритроцитами [36].

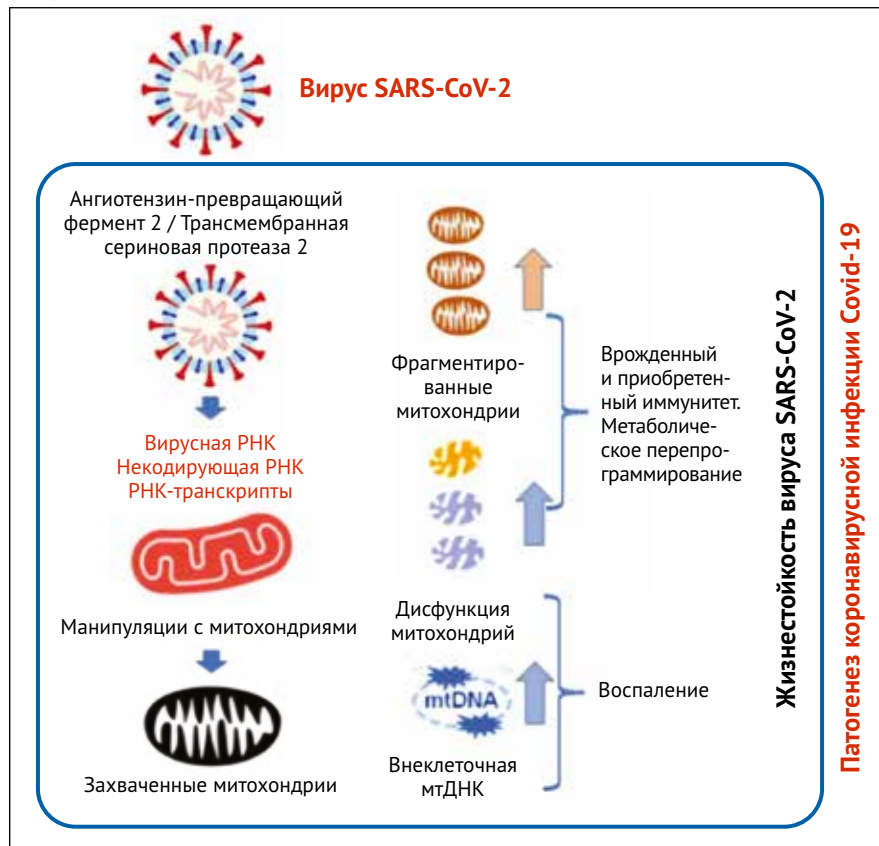
Сегодня появляются интересные клинические данные по эффективности использования мельдония в условиях коронавирусной инфекции. Так, в исследовании А.Л. Верткина и др. (2020) [37], целью которого стала оценка применения препарата Милдронат® как корректора метаболизма у пациентов с коронавирусной пневмонией и хронической сердечной недостаточностью, отмечено статистически значимое сокращение сроков госпитализации в группе препарата Милдронат® по сравнению с контрольной группой, было отмечено достоверное снижение уровня С-реактивного белка и Д-димера к моменту выписки. Препарат применялся в следующем режиме: раствор для инъекций (0,5 г/5 мл) по 1 г в сутки внутривенно струйно в течение всей госпитализации с последующим переходом на амбулаторный пероральный прием капсул в дозе 500 мг 2 раза в сутки сроком до 2 нед. Через 3 мес. в группе препарата Милдронат® отмечались значительное улучшение качества жизни и уменьшение выраженности астенического синдрома по данным оценки шкал MFI-20 (субъективная шкала оценки астении), EQ-5D (европейский опросник качества жизни), снижение клинических проявлений ХСН по шкале ШОКС (шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН). В работе Е.Ю. Эбзеевой и др. (2020) отмечен положительный эффект Милдроната при его назначении в качестве корректора постинфекционного (постковидного) астенического синдрома [38] внутрь по 500 мг два раза в сутки в течение 14 дней.

Недавние исследования продемонстрировали, что вирусные инфекции могут модулировать функции Мт, управлять энергетическим обменом клетки, перепрограммировать метаболические пути и использовать метаболиты для поддержания вирусных ниш в клетках [39, 40].

Не составляет исключения и вирус SARS-CoV-2: новые данные свидетельствуют о том, что он захватывает Мт иммунных клеток, реплицируясь в митохондриальных структурах, нарушает их функции, приводя к гибели клеток (рис. 3) [41].

В одном из последних обзоров P. Prasun (2021) [42] обсуждается не только важная патогенетическая роль митохондрий в патогенезе COVID-19 с учетом их роли во врожденном противовирусном иммунитете, а также в воспалении, но и делается попытка ответить на сложные вопросы. Например, почему прогноз столь неблагоприятен у людей с ожирением, метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2-го типа. SARS-CoV-2 может влиять на функцию Мт как прямо, так и косвенно. Он проникает в клетку-хозяина путем присоединения к ангиотензинпревращающему ферменту-2 (АПФ2) с последующей интернализацией и истощением рецепторов АПФ2 [43], что сопровождается повышением уровня ангиотензина II, протромботического, вазоконстриктивного и провоспалительного пептидного гормона, который повышает уровни цитоплазматических и митохондриальных активных форм кислорода (АФК), вызывая окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию [42]. Помимо этого косвенного эффекта, SARS-CoV-2 может напрямую манипулировать функцией митохондрий через свой вспомогательный белок Orf9b, который подавляет ответы интерферона I (IFN-I) путем связывания с TOM70 – митохондриальным белком внешней мембраны [44], что определяет иммунный защитный ответ против вирусной инфекции [45]. Кроме того, через подавление митофагии SARS-CoV-2 способствует тем самым накоплению поврежденных митохондрий, опосредуя воспаление и гибель клеток [42, 46], а высвобождение мтДНК в цитоплазму активирует мтДНК-индуцированную инфламмасому и подавляет врожденный и адаптивный иммунитет [42].

● **Рисунок 3.** Влияние вируса SARS-CoV-2 на митохондрии иммунных клеток  
 ● **Figure 3.** Effects of SARS-CoV-2 on mitochondria of immune cells



Примечание. Механизмы, участвующие в захвате вирусом SARS-CoV-2 митохондрий клетки-хозяина. Схематическое представление проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку-хозяина с помощью ангиотензин-превращающего фермента карбокси-пептидазы 2 (ACE2), полиморфного белка, регулирующего функцию митохондрий. При попадании в клетки вирусная РНК и белки локализируются в митохондриях. Постинфекционные некодирующие РНК могут также регулировать белки клетки-хозяина (такие как USP30), участвующие в динамике митохондрий. По-видимому, вирус SARS-2-CoV-2 захватывает митохондрии клетки-хозяина, чтобы подавить ее иммунитет путем регулирования динамики и функций митохондрий, а также высвобождения мтДНК. Захват вирусом митохондрий может быть одним из основных механизмов, ведущих к инфицированию COVID-19.

Спайковый белок SARS-CoV-2 может связываться с Т-клеточными рецепторами (TCR), действуя как суперантиген и вызывая чрезмерную активацию адаптивной иммунной системы, что может привести к гипервоспалительному синдрому [47], истощению Т-клеток с последующим снижением окислительного фосфорилирования и потерей функции митохондрий, несмотря на усиление гликолиза [48].

Важно сказать, что отмеченные исследователями эффекты не случайны. Милдронат® также оказывает иммуномодулирующее влияние на уровне клеточного (повышая суммарные значения Т-системы и соотношение Т-хелперной и Т-супрессорной популяций) и гуморального иммунитета (влияя на уровни IgM и IgA, IgG), циркулирующих комплексов, на процесс выработки интерферона и повышает противовирусный иммунный ответ [36, 49, 50]. Показано, что препарат является активным индуктором интерферона у мышей при одновременном введении с антигеном и проявляет защитный эффект против вируса гриппа при применении в соответствии с терапевтическими и профилактическими схемами [51]. При изучении иммуноадаъювантного действия Милдроната® при вакцинации инактивированной гриппозной вакциной О.И. Кубарь и др. [52] пришли к выводу, что применение

Милдроната способствовало статистически значимому повышению эффективности вакцинопрофилактики и увеличению кратности прироста специфических противогриппозных антител.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая описанные выше механизмы реализации эффекта, использование мельдония в составе комплексной терапии в условиях коронавирусной инфекции и в постковидном периоде является патогенетически обоснованным с точки зрения его возможностей коррекции дисфункции Мт и открывает новые горизонты его использования в современных пандемических реалиях.

В инструкции по применению Милдроната® сказано, что при ИБС, ХСН в составе комплексной терапии препарат назначают внутрь в дозе 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 4–6 нед. При дисгормональной кардиомиопатии Милдронат® в составе комплексной терапии назначают внутрь по 500 мг в сутки курсом лечения 12 дней. При подострых и хронических нарушениях мозгового кровообращения (после инсульта) после окончания курса инъекционной терапии препаратом Милдронат®

его продолжают принимать в составе комплексной терапии внутрь по 500 мг 1 раз в сутки, применяя всю дозу однократно или разделив ее на 2 приема, курс лечения – 4–6 нед. При сниженной работоспособности, умственном и физическом перенапряжении (в т. ч. у спортсменов) назначают внутрь по 500 мг 2 раза в сутки на 10–14 дней. При необходимости терапию повторяют через 2–3 нед. В связи с возможностью развития возбуждающего эффекта препарат рекомендуется применять в первой половине дня и не позже 17:00 при приеме несколько раз в сутки<sup>2</sup>.

Важным аспектом будущих исследований по использованию мельдония в условиях пандемии коронавирусной инфекции является определение длительности применения и эффективной дозы препарата в сложной клинической ситуации.

Поступила / Received 01.09.2021  
 Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2021  
 Принята в печать / Accepted 20.09.2021

<sup>2</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Милдронат®. Номер ЛС-001115 от 12.05.2011, П N016028/01 от 30.09.2009, П N016028/02 от 20.05.2009. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=929d097b-34fc-4eaf-8049-5e8e5dd1a97a&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=929d097b-34fc-4eaf-8049-5e8e5dd1a97a&t=); [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6aefaeaa-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6aefaeaa-558e-47cd-82b8-26847428ad54&t=); [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c2472f14-5fee-4027-9863-2bbc407ad93e&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c2472f14-5fee-4027-9863-2bbc407ad93e&t=).

- Johannsen D.L., Ravussin E. The Role of Mitochondria in Health and Disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(6):780–786. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.09.002>.
- Reddy P.H., Reddy T.P. Mitochondria as a Therapeutic Target for Aging and Neurodegenerative Diseases. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8(4):393–409. <https://doi.org/10.2174/156720511795745401>.
- Ma Z.A., Zhao Z., Turk J. Mitochondrial Dysfunction and Beta-Cell Failure in Type 2 Diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res.* 2012;703538. <https://doi.org/10.1155/2012/703538>.
- Limongelli G., Masarone D., DAlessandro R., Elliott P.M. Mitochondrial Diseases and the Heart: An Overview of the Molecular Basis, Diagnosis, Treatment and Clinical Course. *Future Cardiol.* 2012;8(1):71–88. <https://doi.org/10.2217/fca.11.79>.
- Joseph A.M., Joannise D.R., Baillot R.G., Hood D.A. Mitochondrial Dysregulation in the Pathogenesis of Diabetes: Potential for Mitochondrial Biogenesis-Mediated Interventions. *Exp Diabetes Res.* 2012;642038. <https://doi.org/10.1155/2012/642038>.
- Boland M.L., Chourasia A.H., Macleod K.F. Mitochondrial Dysfunction in Cancer. *Front Oncol.* 2013;3:292. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00292>.
- Zhan M., Brooks C., Liu F., Sun L., Dong Z. Mitochondrial Dynamics: Regulatory Mechanisms and Emerging Role in Renal Pathophysiology. *Kidney Int.* 2013;83(4):568–581. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.441>.
- Lash L.H. Diverse Roles of Mitochondria in Renal Injury from Environmental Toxicants and Therapeutic Drugs. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4172. <https://doi.org/10.3390/ijms22084172>.
- Valenti D., Vacca R.A., Moro L., Atlante A. Mitochondria Can Cross Cell Boundaries: An Overview of the Biological Relevance, Pathophysiological Implications and Therapeutic Perspectives of Intercellular Mitochondrial Transfer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8312. <https://doi.org/10.3390/ijms22158312>.
- Bahat A., Gross A. Mitochondrial Plasticity in Cell Fate Regulation. *J Biol Chem.* 2019;294:13852–13863. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV118.00008>.
- Lisowski P., Kannan P., Mlody B., Prigione A. Mitochondria and the Dynamic Control of Stem Cell Homeostasis. *EMBO Rep.* 2018;19(5):e45432. <https://doi.org/10.15252/embr.201745432>.
- Nicolson G.L. Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment with Natural Supplements. *Integr Med (Encinitas).* 2014;4(4):35–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566449/>.
- Niyazov D.M., Kahler S.G., Frye R.E. Primary Mitochondrial Disease and Secondary Mitochondrial Dysfunction: Importance of Distinction for Diagnosis and Treatment. *Mol Syndromol.* 2016;3(1):122–137. <https://doi.org/10.1159/000446586>.
- Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and Management of Mitochondrial Disease: A Consensus Statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2015;17(9):689–701. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.177>.
- Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications. *CNS Drug Rev.* 2005;11:151–168. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00267.x>.
- Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В. Возможности применения Милдроната в комплексном лечении ХСН у больных в раннем постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал.* 2005;(6):62–66. Режим доступа: <https://russjcardiol.ejpub.ru/jour/article/view/2344>.
- Dzerve V.A. Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients with Stable Angina Treated with Mildronate: A Clinical Trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas).* 2019;47(10):544–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118/>.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме. *Ліки України. Кардіоневрологія.* 2012;(1):48–53. Режим доступа: <http://repro.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/1730/1/48-53.pdf>.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Роль rFox-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. *Терапевтический архив.* 2014;86(1):54–59. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Шилина Н.Н. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиология.* 2017;57(4):58–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29076299>.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Фабрицкая С.В., Полетаева Л.В. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией. *Фарматека.* 2017;(6):75–80. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хейга С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. *Российский кардиологический журнал.* 2009;(2):54–58. Режим доступа: [https://russjcardiol.ejpub.ru/jour/article/view/13387?locale=ru\\_RU](https://russjcardiol.ejpub.ru/jour/article/view/13387?locale=ru_RU).
- Кузнецова А.В., Тепляков А.Т. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. *PMЖ.* 2009;(4):216–218. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Otsenka\\_vliyaniya\\_Kardionata\\_na\\_effektivnosty\\_antianginalnoy\\_terapii\\_i\\_funktsionalnoe\\_sostoyaniye\\_miokarda\\_u\\_bolnyh\\_IBS\\_v\\_sochetanii\\_s\\_arterialnoy\\_gipertenziei\\_assotsirovannoy\\_s\\_saharnym\\_diabedom\\_2\\_tipa/](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Otsenka_vliyaniya_Kardionata_na_effektivnosty_antianginalnoy_terapii_i_funktsionalnoe_sostoyaniye_miokarda_u_bolnyh_IBS_v_sochetanii_s_arterialnoy_gipertenziei_assotsirovannoy_s_saharnym_diabedom_2_tipa/).
- Логина И.П., Калвиныш И.Я. Милдронат в неврологии. Рига; 2012. 56 с. Режим доступа: [https://white-medicine.com/files/pubfiles/\\_u1k1lpf7.pdf](https://white-medicine.com/files/pubfiles/_u1k1lpf7.pdf).
- Фирсов А.А., Смирнов М.В. Эффективность цитопротекторной терапии при инсульте. *Архив внутренней медицины.* 2011;(2):39–43. Режим доступа: <https://www.mediarhive.ru/jour/article/view/30/0>.
- Сулина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. *Фарматека.* 2005;(1):99–104. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6266>.
- Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Полетаева Л.В., Чумачок Е.В. и др. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. *Российский кардиологический журнал.* 2011;(4):919–915. Режим доступа: [https://russjcardiol.ejpub.ru/jour/article/view/1129?locale=ru\\_RU](https://russjcardiol.ejpub.ru/jour/article/view/1129?locale=ru_RU).
- Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Полетаева Л.В., Цома В.В. и др. Влияние терапии Милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012;11(5):33–38. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-33-38>.
- Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В., Урлапова Е.И. Влияние мельдония на жесткость артерий и уровень С-реактивного белка в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. *Терапия.* 2020;(5):94–101. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.94-101>.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Шилина Н.Н. Влияние мельдония в составе базисной терапии на показатели микроциркуляции и функцию внешнего дыхания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2015;(1):74–78. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1460008050-vestnik-2015-1-2333.pdf>.
- Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum.* 2020;(5):57–61. Режим доступа: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2020/cm2020\\_5\\_cardio/meldoniy-kak-nadnozologicheskij-preparat/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2020/cm2020_5_cardio/meldoniy-kak-nadnozologicheskij-preparat/).
- Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological Effects of Meldonium: Biochemical Mechanisms and Biomarkers of Cardiometabolic Activity. *Pharmacol. Res.* 2016;113:771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
- Porter C., Constantin-Teodosiu D., Constantin D., Leighton V., Poucher S.M., Greenhaff P.L. Muscle Carnitine Availability Plays a Central Role in Regulating Fuel Metabolism in the Rodent. *J. Physiol.* 2017;595(17):5765–5780. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2017.04415>.
- Speijer D., Manjeri G.R., Szklarczyk R. How to Deal with Oxygen Radicals Stemming from Mitochondrial Fatty Acid Oxidation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1646):20130446. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0446>.
- Schonfeld P., Wojtczak L. Short- and Medium-Chain Fatty Acids in Energy Metabolism: The Cellular Perspective. *J Lipid Res.* 2016;57(6):943–954. <https://doi.org/10.1194/jlr.R067629>.
- Sjakste N., Kalvinsh I. Mildronate: An Antiischemic Drug with Multiple Indications. *Pharmacologyonline.* 2006;(1):1–18. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/264885788\\_Mildronate\\_An\\_Antiischemic\\_drug\\_with\\_multiple\\_indications](https://www.researchgate.net/publication/264885788_Mildronate_An_Antiischemic_drug_with_multiple_indications).
- Верткин А.Л., Сычева А.С., Кебина А.Л., Носова А.В., Урянская К.А., Газикова Х.М. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия.* 2020;(7):146–155. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>.
- Эзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Миронова Е.В. Эффективность и безопасность применения Милдроната при постинфекционном астеническом синдроме (клинические примеры). *Медицинский алфавит.* 2020;(2):61–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-61-66>.
- Li X., Wu K., Zeng S., Zhao F., Fan J., Li Z. et al. Viral Infection Modulates Mitochondrial Function. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4260. <https://doi.org/10.3390/ijms22084260>.
- Nunn A.V.W., Guy G.W., Brysch W., Botchway S.W., Frasch W., Calabrese E.J., Bell J.D. SARS-CoV-2 and Mitochondrial Health: Implications of Lifestyle and Ageing. *Immun Ageing.* 2020;17(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00204-x>.
- Singh K.K., Chaubey G., Chen J.Y., Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 Hijacking of Host Mitochondria in COVID-19 Pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;319(2):C258–C267. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00224.2020>.
- Prasun P. COVID-19: A Mitochondrial Perspective. *DNA Cell Biol.* 2021;40(6):713–719. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.6453>.
- Banu N., Panikar S.S., Leal L.R., Leal A.R. Protective Role of ACE2 and Its Downregulation in SARS-CoV-2 Infection Leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic Implications. *Life Sci.* 2020;256:117905. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117905>.
- Jiang H.W., Zhang H.N., Meng Q.F., Xie J., Li Y., Chen H. et al. SARS-CoV-2 or f9b Suppresses Type I Interferon Responses by Targeting TOM70. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(9):998–1000. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0514-8>.
- Stetson D.B., Medzhitov R. Type I Interferons in Host Defense. *Immunology.* 2006;25(3):373–381. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.007>.
- Gassen N.C., Papias J., Bajaj T., Jackson E., Dethloff F., Lorenz R.C. et al. SARS-CoV-2-Mediated Dysregulation of Metabolism and Autophagy Uncovers Host-Targeting Antivirals. *Nat Commun.* 2021;12(3818). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24007-w>.
- Cheng M.H., Zhang S., Porritt R.A., Noval Rivas M., Paschold L., Willscher E. et al. Superantigenic Character of an Insert Unfolds to SARS-CoV-2 Spike Supported by Skewed TCR Repertoire in Patients with Hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(41):25254–25262. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010722117>.
- Jiang S. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Is Linked to T-Cell Exhaustion. *Aging (Albany NY).* 2020;12(17):16665–16666. <https://doi.org/10.18632/age.103995>.

49. Glzman V.N., Berenbein B.A., Kirmane R.E., Pervushina N.V., Shur A.A., Agranovskii V.B. Use of Mildronate in Therapy of Seroreistant Syphilis (Serologic and Immunologic Comparisons). *Antibiot Khimioter.* 1991;36(5):38–39. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1953172/>.
50. Nikolaeva I.A., Prokopenko L.G. Immunomodulating Action of Energizing Drugs During Dosed Fasting. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1998;3(3):12–15. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9819550/>.
51. Kremerman I.B., Priimiagi L.S., Kalvin'sh I.A., Lukevits E.Ia. Interferon-Inducing and Anti-Influenzal Properties of 3-(2,2,2-Trimethylhydrazine)Propionate in an Experiment. *Vopr Virusol.* 1987;32(5):576–579. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2448958/>.
52. Кубарь О.И., Брянцева Е.А., Давыдова Т.В., Фургал С.М., Бубенева Т.В., Колтыгина Н.В. Клиническое изучение иммуноадаптивного действия милдроната при вакцинации инактивированной гриппозной вакциной. *Экспериментальная и клиническая фармакотерапия.* 1992;20.

## References

1. Johannsen D.L., Ravussin E. The Role of Mitochondria in Health and Disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(6):780–786. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.09.002>.
2. Reddy P.H., Reddy T.P. Mitochondria as a Therapeutic Target for Aging and Neurodegenerative Diseases. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8(4):393–409. <https://doi.org/10.2174/156720511795745401>.
3. Ma Z.A., Zhao Z., Turk J. Mitochondrial Dysfunction and Beta-Cell Failure in Type 2 Diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res.* 2012;703538. <https://doi.org/10.1155/2012/703538>.
4. Limongelli G., Masarone D., DAlessandro R., Elliott P.M. Mitochondrial Diseases and the Heart: An Overview of the Molecular Basis, Diagnosis, Treatment and Clinical Course. *Future Cardiol.* 2012;8(1):71–88. <https://doi.org/10.2217/fca.11.79>.
5. Joseph A.M., Joannisse D.R., Baillot R.G., Hood D.A. Mitochondrial Dysregulation in the Pathogenesis of Diabetes: Potential for Mitochondrial Biogenesis-Mediated Interventions. *Exp Diabetes Res.* 2012;642038. <https://doi.org/10.1155/2012/642038>.
6. Boland M.L., Chourasia A.H., Macleod K.F. Mitochondrial Dysfunction in Cancer. *Front Oncol.* 2013;3:292. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00292>.
7. Zhan M., Brooks C., Liu F., Sun L., Dong Z. Mitochondrial Dynamics: Regulatory Mechanisms and Emerging Role in Renal Pathophysiology. *Kidney Int.* 2013;83(4):568–581. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.441>.
8. Lash L.H. Diverse Roles of Mitochondria in Renal Injury from Environmental Toxicants and Therapeutic Drugs. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4172. <https://doi.org/10.3390/ijms22084172>.
9. Valenti D., Vacca R.A., Moro L., Atlante A. Mitochondria Can Cross Cell Boundaries: An Overview of the Biological Relevance, Pathophysiological Implications and Therapeutic Perspectives of Intercellular Mitochondrial Transfer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8312. <https://doi.org/10.3390/ijms22158312>.
10. Bahat A., Gross A. Mitochondrial Plasticity in Cell Fate Regulation. *J Biol Chem.* 2013;294:13852–13865. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV118.00008>.
11. Lisowski P., Kannan P., Mlody B., Prigione A. Mitochondria and the Dynamic Control of Stem Cell Homeostasis. *EMBO Rep.* 2018;19(5):e45432. <https://doi.org/10.15252/embr.201745432>.
12. Nicolson G.L. Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment with Natural Supplements. *Integr Med (Encinitas).* 2014;(4):35–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566449/>.
13. Niyazov D.M., Kahler S.G., Frye R.E. Primary Mitochondrial Disease and Secondary Mitochondrial Dysfunction: Importance of Distinction for Diagnosis and Treatment. *Mol Syndromol.* 2016;(3):122–137. <https://doi.org/10.1159/000446586>.
14. Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and Management of Mitochondrial Disease: A Consensus Statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2015;17(9):689–701. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.177>.
15. Sjakste N., Gutcaits A., Kalvin'sh I. Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications. *CNS Drug Rev.* 2005;11:151–168. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00267.x>.
16. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V., Poletaeva L.V., Dudchenko G.P. Mildronate in Complex Chronic Heart Failure Management among Patients in Early Post Infarction Period. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2005;(6):62–66. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.lepub.ru/jour/article/view/2344>.
17. Dzerve V.A. Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients with Stable Angina Treated with Mildronate: A Clinical Trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas).* 2011;47(10):544–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118/>.
18. Belovol A.N., Knyaz'kova I.I. Therapeutic Potential of Meldonium in Acute Coronary Syndrome. *Liky Ukrainy. Kardionevrolohiya = Medicines of Ukraine. Cardioneurology.* 2012;(1):48–53. (In Russ.) Available at: <http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/1730/1/48-53.pdf>.
19. Statsenko M.Ye., Turkina S.V., Shilina N.N. The Role of pFOX Inhibitors in the Treatment of Patients with Acute Myocardial Ischemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2014;86(1):54–59. (In Russ.) Available at: <https://www.media-sphera.ru/issues/terapevticheskiy-arkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
20. Statsenko M.E., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Shilina N.N. Efficiency of Short-Term Therapy with Meldonium in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Etiology and Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya.* 2017;57(4):58–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29076299>.
21. Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Fabritskaya S.V., Poletaeva L.V. Possibilities of Medical Correction of Secondary Mitochondrial Dysfunction in Patients with Coronary Heart Disease and Comorbid Pathology. *Farmateka.* 2017;(6):75–80. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/34751>.
22. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Hegay S.V. Cytoprotector Mildronate in Correcting Myocardial Dysfunction among Stable Angina Patients after Coronary Revascularisation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2009;(2):54–58. (In Russ.) Available at: [https://russjcardiol.lepub.ru/jour/article/view/13387?locale=ru\\_RU](https://russjcardiol.lepub.ru/jour/article/view/13387?locale=ru_RU).
23. Kuznetsova A.V., Teplyakov A.T. Evaluation of the Effect of Cardionat on the Effectiveness of Antianginal Therapy and the Functional State of the Myocardium in Patients with Coronary Artery Disease in Combination with Arterial Hypertension Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *RMZh = RMJ.* 2009;(4):216–218. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Ocena\\_vliyaniya\\_Kardionata\\_na\\_effektivnosty\\_antianginalnoy\\_terapii\\_i\\_funktsionalnoye\\_sostoyanie\\_miokarda\\_u\\_bolnykh\\_IBS\\_v\\_sochetanii\\_s\\_arterialnoy\\_gipertenziey\\_associirovannoy\\_s\\_saharnym\\_diabetom\\_2\\_tipa/](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Ocena_vliyaniya_Kardionata_na_effektivnosty_antianginalnoy_terapii_i_funktsionalnoye_sostoyanie_miokarda_u_bolnykh_IBS_v_sochetanii_s_arterialnoy_gipertenziey_associirovannoy_s_saharnym_diabetom_2_tipa/).
24. Loginina I.P., Kalvin'sh I.Ya. Mildronate in Neurology. *Riga;* 2012. 56 p. (In Russ.) Available at: [https://white-medicine.com/files/pubfiles/\\_u1k1lp7.pdf](https://white-medicine.com/files/pubfiles/_u1k1lp7.pdf).
25. Firsov A.A., Smirnov M.V. The effectiveness of cytoprotective therapy in stroke. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2011;(2):39–43. (In Russ.) Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/view/30/0>.
26. Sustina Z.A., Maksimova M.Yu., Kistenev B.A., Fedorova T.N. Neuroprotection in Ischemic Stroke: the Effectiveness of Mildronate. 2005;(13):99–104. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6266>.
27. Statsenko M.E., Nedogoda S.V., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Poletaeva L.V., Chumachok E.V. et al. Mildronate Potential for Correcting Cognitive Dysfunction in Elderly Patients with Arterial Hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2011;(4):919–915. (In Russ.) Available at: [https://russjcardiol.lepub.ru/jour/article/view/11297?locale=ru\\_RU](https://russjcardiol.lepub.ru/jour/article/view/11297?locale=ru_RU).
28. Nedogoda S.V., Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyschenko I.A., Poletaeva L.V., Tsoma V.V. et al. Mildronate Effects on Cognitive Function in Elderly Patients with Arterial Hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012;(11(5)):33–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-5-33-38>.
29. Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E., Derevianchenko M.V., Uralpova E.I. Effect of Meldonium on Arterial Stiffness and C-Reactive Protein Level in Complex Therapy of Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Terapiya = Therapy.* 2020;(5):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.94-101>.
30. Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E., Shilina N.N. Influence of Meldonium as Part of Basic Therapy on Microcirculation Indices and Respiratory Function in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University.* 2015;(1):74–78. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1460008050-vestnik-2015-1-2333.pdf>.
31. Nedogoda S.V. Meldonium as a Suprenosological Drug. *Consilium Medicum.* 2020;(5):57–61 (In Russ.) Available at: [https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2020/cm2020\\_5\\_cardio/meldonio-kak-nadnozologicheskiy-preparat/](https://omnidoc.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2020/cm2020_5_cardio/meldonio-kak-nadnozologicheskiy-preparat/).
32. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepin'sh E. Pharmacological Effects of Meldonium: Biochemical Mechanisms and Biomarkers of Cardiometabolic Activity. *Pharmacol. Res.* 2016;113:771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
33. Porter C., Constantin-Teodosiu D., Constantin D., Leighton B., Poucher S.M., Greenhaff P.L. Muscle Carnitine Availability Plays a Central Role in Regulating Fuel Metabolism in the Rodent. *J. Physiol.* 2017;595(17):5765–5780. <https://doi.org/10.1113/jp274415>.
34. Speijer D., Manjeri G.R., Szklarczyk R. How to Deal with Oxygen Radicals Stemming from Mitochondrial Fatty Acid Oxidation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369(1646):20130446. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0446>.
35. Schonfeld P., Wojtczak L. Short- and Medium-Chain Fatty Acids in Energy Metabolism: The Cellular Perspective. *J Lipid Res.* 2016;57(6):943–954. <https://doi.org/10.1194/jlr.R067629>.
36. Sjakste N., Kalvin'sh I. Mildronate: An Antischematic Drug with Multiple Indications. *Pharmacologyonline.* 2006;(1):1–18. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/264885788\\_Mildronate\\_An\\_Antischematic\\_drug\\_with\\_multiple\\_indications](https://www.researchgate.net/publication/264885788_Mildronate_An_Antischematic_drug_with_multiple_indications).
37. Vertkin A.L., Sycheva A.S., Kebina A.L., Nosova A.V., Uryanskaya K.A., Gazikova Kh.M. Metabolic Support Opportunities in Coronavirus Infection. *Terapiya = Therapy.* 2020;(7):146–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.146-155>.
38. Ebzeeva E.Yu., Ostroumova O.D., Mironova E.V. Efficacy and Safety of Mildronate in Treatment of Postinfectious Asthenic Syndrome (Clinical Examples). *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2020;(2):61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-61-66>.
39. Li X., Wu K., Zeng S., Zhao F., Fan J., Li Z. et al. Viral Infection Modulates Mitochondrial Function. *Int J Mol Sci.* 2021;22:4260. <https://doi.org/10.3390/ijms22084260>.

40. Nunn A.V.W., Guy G.W., Brysch W., Botchway S.W., Frasch W., Calabrese E.J., Bell J.D. SARS-CoV-2 and Mitochondrial Health: Implications of Lifestyle and Ageing. *Immun Ageing*. 2020;17(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00204-x>.
41. Singh K.K., Chaubey G., Chen J.Y., Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 Hijacking of Host Mitochondria in COVID-19 Pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;319(2):C258–C267. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00224.2020>.
42. Prasun P. COVID-19: A Mitochondrial Perspective. *DNA Cell Biol*. 2021;40(6):713–719. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.6453>.
43. Banu N., Panikar S.S., Leal L.R., Leal A.R. Protective Role of ACE2 and Its Downregulation in SARS-CoV-2 Infection Leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic Implications. *Life Sci*. 2020;256:117905. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117905>.
44. Jiang H.W., Zhang H.N., Meng Q.F., Xie J., Li Y., Chen H. et al. SARS-CoV-2 or f9b Suppresses Type I Interferon Responses by Targeting TOM70. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(9):998–1000. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0514-8>.
45. Stetson D.B., Medzhitov R. Type I Interferons in Host Defense. *Immunology*. 2006;25(3):373–381. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.007>.
46. Gassen N.C., Papias J., Bajaj T., Jackson E., Dethloff F., Lorenz R.C. et al. SARS-CoV-2-Mediated Dysregulation of Metabolism and Autophagy Uncovers Host-Targeting Antivirals. *Nat Commun*. 2021;12(3818). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24007-w>.
47. Cheng M.H., Zhang S., Porritt R.A., Noval Rivas M., Paschold L., Willscher E. et al. Superantigenic Character of an Insert Unique to SARS-CoV-2 Spike Supported by Skewed TCR Repertoire in Patients with Hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(41):25254–25262. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010722117>.
48. Jiang S. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Is Linked to T-Cell Exhaustion. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(17):16665–16666. <https://doi.org/10.18632/age.103995>.
49. Gluzman V.N., Berenbein B.A., Kirmane R.E., Pervushina N.V., Shur A.A., Agranovskii V.B. Use of Mildronate in Therapy of Seroresistant Syphilis (Serologic and Immunologic Comparisons). *Antibiot Khimioter*. 1991;36(5):38–39. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1953172/>.
50. Nikolaeva I.A., Prokopenko L.G. Immunomodulating Action of Energizing Drugs During Dosed Fasting. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 1998;3(3):12–15. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9819550/>.
51. Kremerman I.B., Priimiagi L.S., Kal'vin'sh I.A., Lukevits E.I.a. Interferon-Inducing and Anti-Influenzal Properties of 3-(2,2,2-Trimethylhydrazine)Propionate in an Experiment. *Vopr Virusol*. 1987;32(5):576–579. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2448958/>.
52. Kubar O.I., Bryantseva E.A., Davydova T.V., Furgal S.M., Bubeneva T.V., Koltygina N.V. Clinical Study of the Immunoadvant Effect of Mildronate When Vaccinated with an Inactivated Influenza Vaccine. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakoterapiya = Experimental and Clinical Pharmacotherapy*. 1992;20.

### Информация об авторах:

**Стаценко Михаил Евгеньевич**, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; mestatsenko@rambler.ru

**Туркина Светлана Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; turkina.vlg@gmail.com

**Лопушкова Юлия Евгеньевна**, ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1; yulija.89@bk.ru

### Information about the authors:

**Mikhail E. Statsenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; mestatsenko@rambler.ru

**Svetlana V. Turkina**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; turkina.vlg@gmail.com

**Yuliya E. Lopushkova**, Assistant of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; yulija.89@bk.ru

## **ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА НА РАБОТОСПОСОБНОСТЬ У РЕАДАПТИРУЮЩИХСЯ К УСЛОВИЯМ НИЗКОГОРЬЯ ЖИВОТНЫХ С ПРИНУДИТЕЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИЕЙ**

**В.М. Петров, Г.А. Захаров, Г.И. Горохова, В.А. Лемешенко**  
*Кафедра физиологических дисциплин КРСУ, г. Бишкек*

---

**Атайын алкохолду берүү аркылуу жапыс тоолу шартка карата ыңгайлашуучу жаныбарлардын иштөө жөндөмдүүлүгүнө милдронаттын тийгизкен таасири**

В.М. Петров, Г.А. Захаров, Г.И. Горохова, В.А. Лемешенко  
КРСУ, физиологиялык дисциплина кафедрасы, Бишкек ш.

**Корутунду:** Бийик тоолу шартта 60 күн болгондон кийин (деңиз деңгээлинен 3200 м.б.) аргасыз кылуу менен алкохолду берүү аркылуу жапыс тоолу шартка (деңиз деңгээлинен 760 м.б.) карата ыңгайлашуучу келемиштерде кандагы алкохолдун көбөйүшү жана эмгекке жөндөмдүүлүгү көтөрүлүүсү менен жүрөт. Милдронат кандагы алкохолдун деңгээлин азайткан жана эмгекке жөндөмдүүлүгүн төмөндөткөн.

**Influence mildronate on working capacity at readaptiruyuschihnya to conditions lowlands of animals with compulsory alcoholism**

V.M. Petrov, G.A. Zaharov, G.I. Gorokhov, V.A. Lemeshenko

**Summary:** Compulsory alcoholism readaptiruyuschihnya to lowlands rats (760 m. above sea-level), after 60 day stay in high mountains (3200 m. above sea-level) are accompanied by alcohol increase in blood and working capacity increase. Mildronate reduced a blood alcohol level and reduced working capacity.

---

Алкоголизм – это одна из наиболее серьезных проблем нашего времени. Многие специалисты сравнивают масштабы этой проблемы с раком или туберкулезом. Социальный ущерб от алкоголизма огромен: распадаются семьи, растёт преступность, сокращается продолжительность жизни, снижается интеллектуальный уровень общества и качество геноцида нации [1].

Известно, что мышечная деятельность является одним из факторов взаимодействия организма с внешней средой и часто сопровождается возникновением артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии. При этом показано, что при физических нагрузках в условиях гипоксии возрастает риск «срыва» адаптации и возникновения деструктивных изменений в висцеральных органах [2]. Чем выше надежность функционирования систем организма, тем выше его работоспособность. В то же время известно, что в условиях напряженной мышечной деятельности происходит активация свободнорадикального окисления, приводящая к нарушениям процессов тканевого дыхания. Эти процессы являются причиной быстрого утомления и снижения переносимости гипоксических состояний, перманентно возникающих в процессе

интенсивных физических нагрузок. Применение препаратов, обладающих антиокислительным и антигипоксическим действием, ведет к разрушению перекисных продуктов, стабилизирует работу дыхательных ферментов, локализованных в митохондриальных мембранах, и снижает скорость развития утомления в процессе работы [3, 4].

В настоящее время в фармакологическом реестре зарегистрировано около сотни препаратов для лечения алкоголизма. Из современных средств с широким спектром действия наше внимание привлек милдронат. Механизм его действия определяет многообразие фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. В тоже время, по данным литературы, милдронат обладает общестимулирующим эффектом на ЦНС и рекомендован для лечения хронической зависимости от алкоголя. Он обратимо конкурирует за рецепторы ГББ-гидрлазы – последнего фермента в цепи биосинтеза карнитина [5]. В результате снижается скорость транспорта жирных кислот в митохондриях, увеличивается их количество в

цитоплазме и улучшается транспорт АТФ из митохондрий. Эффект церебральной цитопротекции милдроната обуславливается снижением токсического воздействия алкоголя. Он рекомендован для лечения алкоголизма и купирования синдрома абстиненции. Его применение позволяет снизить количество рецидивов, быстрее купировать астенические проявления, сохраняющиеся на этапе становления ремиссии [6].

Ранее нами получены данные о положительном влиянии милдроната на функцию ЦНС, о чем свидетельствуют показатели поведенческих реакций и физической работоспособности крыс после принудительной алкоголизации в условиях низкогорья [7].

В доступной нам литературе нет сведений о том как влияет реадaptация к низкогорью, после длительного пребывания в высокогорье (3200 м над ур. моря), на развитие алкоголизации и влияние на эти процессы милдроната. Это и явилось целью настоящего исследования.

#### **Материалы и методы**

Исследования выполнялись в лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов при кафедре физиологических дисциплин Кыргызско-Российского Славянского университета (в условиях низкогорья г. Бишкек, 760 м. над ур. м.).

В качестве экспериментальных животных были использованы белые крысы, которые были разделены на 4 группы:

I группа низкогорная (интактные животные);

II группа с реадaptацией к низкогорью после предварительной 60-ти дневной адаптации в высокогорье (перевал Туя-Ашу, 3200 м. над ур. м.);

III группа с реадaptацией и принудительной алкоголизацией в течение 60 дней;

IV группа с реадaptацией и принудительной алкоголизацией в течение 60 дней + фармкоррекция милдронатом (1 раз в сутки в дозе 15 мг/кг веса внутривентриально в течение последних 20 дней опыта).

Эксперименты проводились в соответствии с положениями IV Европейской конвенции по защите животных и в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». (Приказ МЗ СССР от 12 августа 1977 года № 755).

Животных содержали в условиях сбалансированного питания. Принудительную алкоголизацию, проводили раствором этанола, который был единственным источником жидкости [8]. Использовали возрастающие концентрации (10 дней – 5% раствор этанола, 10 – 10%, 20 дней – 15% и в дальнейшем поили 20% спиртом). Эта методика является оптимальной для создания хронического алкоголизма и позволяет добиться добровольного потребления животными максимально больших доз алкоголя, при которых он оказывает токсическое действие на организм.

Содержание этанола в крови определяли алкилнитритным газохроматографическим методом перед забоем [9]. Количественное определение этанола в 2 пробах проводили по программе «Аналитик». Для каждого объекта вычисляли среднее значение.

Пробу на физическую работоспособность крыс (поднятие груза) проводили по методике Сперанского С.В., которую применяли и другие исследователи [10]. Крысу сажали на сетчатую пластинку с прикрепленной цепью грузиков, затем поднимали её за хвост до тех пор пока растущая тяжесть не заставляла её выпустить пластину из лапок. Учитывался максимальный вес груза, который могла поднять и удержать крыса. Для получения точных результатов пробу повторяли три раза, брав средний результат.

Забой подопытных животных проводился путем декапитации, после предварительной дачи им эфирного наркоза.

Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с помощью компьютерных программных пакетов Statlab и Microsoft Excel. Вычислялось среднее значение ( $M$ ), ошибка средней величины ( $m$ ). Разницу средних величин оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента [11] и вероятности  $P$ , которую признавали статистически значимой при  $P < 0,05$ .

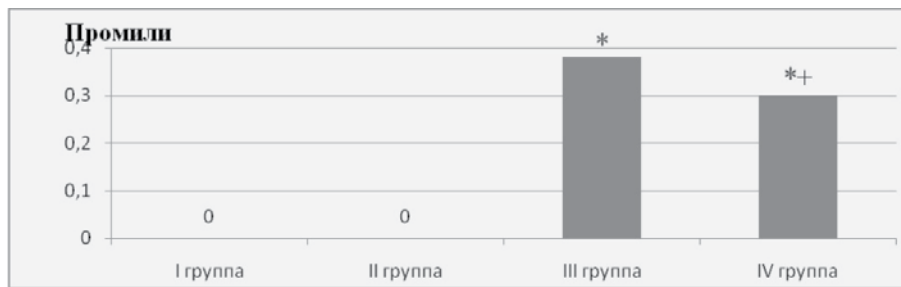
#### **Результаты исследования**

Определение алкоголя в крови показало (рис. 1), что у животных I и II группы, не употреблявших алкоголь, его не обнаружено. В III группе после приема алкоголя в течение 60 дней его уровень составил  $0,38 \pm 0,014\gamma$ . У крыс, которым с 40-го по 60 день алкоголизации вводили милдронат, его концентрация в крови была снижена до  $0,3 \pm 0,013\gamma$ , ( $P < 0,05$ ).

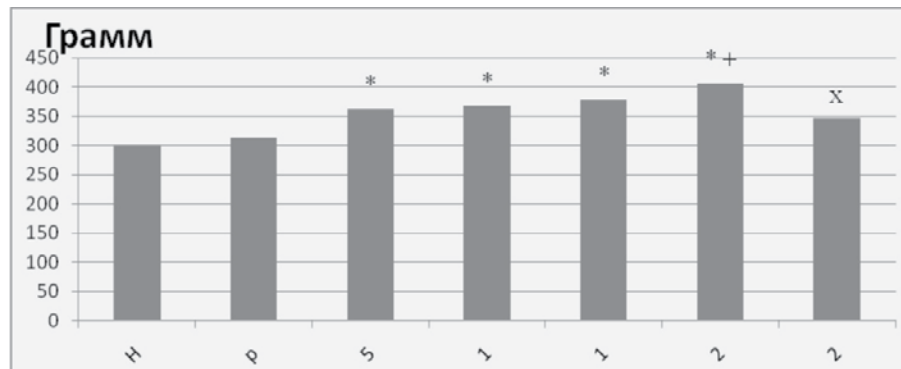
После пребывания в горах в течение 60-ти дней на 10 сутки реадaptации в низкогорье физическая работоспособность незначительно повысилась (на 13 г). На 10 сутки употребления алкоголя у реадaptированных животных наблюдалось увеличение работоспособности по отношению к низкогорным показателям (с  $300 \pm 10$  до  $363 \pm 23$  г,  $P < 0,05$ ). А на 20-й и 40-й дни употребления алкоголя работоспособность оставалась увеличенной по сравнению с контрольными животными ( $368 \pm 27$  и  $378 \pm 31$  г соответственно) (рис.2).

После 60-ти дневного употребления алкоголя работоспособность достигла своего пика ( $406 \pm 34$  г,  $P < 0,05$ ) и была достоверно выше по сравнению с исходными низкогорными данными и с группой реадaptирующихся к низкогорью животных. Применение в течение последних 20 дней милдроната снизило работоспособность животных на 59 г (15%,  $P < 0,05$ ).

Таким образом, принудительная алкоголизация реадaptирующихся к низкогорью животных способствовала повышению работоспособности, а применение милдроната снизило её, очевидно за счёт тормозящего влияния на функцию централь-



**Рис. 1. Концентрация алкоголя в крови**  
Примечание: \* – изменения достоверные по отношению к I группе;  
+ – изменения достоверны, по отношению к III группе,  $P < 0,05$ .



**Рис. 2. Изменение работоспособности при употреблении алкоголя и фармакоррекции милдронатом у реадaptирующихся крыс к условиям низкогогорья.**

Примечание:

- \* – изменения достоверны по сравнению с данными низкогогорных животных ( $P < 0,05$ );
- + – изменения достоверны по сравнению с данными у реадaptированных животных,
- x – изменения достоверны по сравнению с группой без коррекции милдронатом ( $P < 0,05$ ).

ной нервной системы [6, 7].

**Выводы:**

1. Длительная алкоголизация реадaptированных к высокогорью животных сопровождалась увеличением его уровня в крови, а милдронат способствовал его снижению.

2. Принудительная алкоголизация увеличивала физическую работоспособность, а милдронат снижал её.

**Литература**

- 1 Кулапина Т.И. Индустриализация и потребление алкоголя в развитых странах и в России за 150 лет // *Новости науки и техники. Сер. Медицина. Вып. Алкогольная болезнь.* – 2001. – №1. – С. 3-14.
- 2 Балыкин М.В., Каркобатов Х.Д., Чонкоева А. и др. Структурная “цена” адаптации к физическим нагрузкам в условиях высокогорья // *Человек в мире спорта: новые идеи, технологии, перспективы: Тезисы докл. междунар. конгресса.* – М., 1998. – Т.1. – С. 170-171.
- 3 Баранов Н.П., Золотухина В.С., Рудницкий А.П. Влияние антиоксидантов на изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при физической нагрузке // *Фундаментальная медицина.* – 2007. – Т.76, № 4. – С. 56-59.
- 4 Колосова Н.Г. Механизмы участия токоферола в адаптивных преобразованиях на холоде: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Новосибирск, 2000. – 47 с.

- 5 Калвиньеш И. Метаболизм миокарда и ишемия // *Метаболическая терапия и применение милдроната в клинической практике: Матер. I Междунар. научно-практической конф.* – Ялта: Grindex, 2003. – 24 с.
- 6 Минко А.И., Бараненко А.В. Применение цитопротектора милдроната в комплексной терапии алкогольной зависимости // *Український вісник психоневрології.* – 2006. – Т.14, № 2. – С. 99 – 103.
- 7 Петров В.М., Горохова Г.И., Лемешенко В.А., Филипченко Е.Г. Влияние милдроната на поведенческие реакции у крыс, с принудительной алкоголизацией в условиях высокогорья // *Сб. науч. статей мед. факультета КРСУ.* – Бишкек, 2010. – Вып. 10. – С. 111-116.
- 8 Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В. и др. Модуляция пептидами самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации // *Экспериментальная наркология.* – 2006. – № 3. – С. 36-41.
- 9 Акимов П.А., Орбиданс А.Г., Терхин Г.А. и др. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах // *Пат. физиол. и экспер. терапия.* – 2010. – № 2. – С. 15-17.
- 10 Захаров Г.А., Короткевич И.Г., Вишневский А.А. Острая церебральная ишемия и её коррекция в высокогорье. – Бишкек: Изд-во КРСУ, 2011. – 138 с.
- 11 Боровиков В.П., Боровиков И.П. *Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows.* – Москва, 1998. – 592 с.



# ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРРЕКТОРОВ МЕТАБОЛИЗМА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КРОВООБРАЩЕНИЯ

И.В. Сергиенко, М.Е. Бугрий, Т.В. Балахонова, Г.А. Ткачёв, В.Б. Сергиенко

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Москва

## Возможность использования корректоров метаболизма в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью кровообращения

И.В. Сергиенко, М.Е. Бугрий, Т.В. Балахонова, Г.А. Ткачёв, В.Б. Сергиенко

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Москва

**Цель.** Оценить влияние терапии милдронатом на внутрисердечную гемодинамику и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** В исследование включено 60 больных с ИБС и ХСН I-III функционального класса по NYHA. 30 больных в дополнение к основной терапии получали милдронат в дозе 1000 мг/сут в течение 3 мес. Оценивали параметры внутрисердечной гемодинамики методом 4-мерной равновесной вентрикулографии. Дополнительно изучили влияние терапии милдронатом на функцию эндотелия по изменению поток-зависимой вазодилатации (ПЗВАД).

**Результаты.** Терапия милдронатом привела к увеличению фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и к увеличению временных параметров систолы и диастолы ЛЖ: пикового времени заполнения ЛЖ и пикового времени изгнания крови из ЛЖ.

**Заключение.** Использование милдроната у больных ХСН оказывает положительное влияние на функцию сердца.

**Ключевые слова:** корректоры метаболизма, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, внутрисердечная гемодинамика

РФК 2007;4:25-31

## The possibility of usage of metabolic correction therapy in patients with ischemic heart disease and heart failure

I.V. Sergienko, M.E. Bugriy, T.V. Balahonova, G.A. Tkachev, V.B. Sergienko

Russian Cardiological Research Complex of Rosmedtechnology, Moscow

**Aim.** To estimate an effect of metabolic corrector mildronate on cardiac hemodynamics and endothelium function in patients with ischemic heart disease (IHD) and heart failure (HF)

**Material and methods.** 60 patients with IHD and HF of I-III functional class according to NYHA were included into the study. 30 patients of the main group received mildronate at a daily dose of 1000 mg during 3 months additionally to standard therapy. Patients of the control group took standard therapy only. Cardiac function was estimated by 4D Gated Equilibrium Radionuclide Ventriculography. The endothelium function was measured as endothelium dependent vasodilation.

**Results.** During 3 months mildronate therapy resulted in increase of left ventricular (LV) ejection fraction, peak filling and peak ejecting rate of LV.

**Conclusion.** Metabolic corrector mildronate has positive effect on cardiac function in patients with IHD and CHF.

**Key words:** metabolic corrector, ischemic heart disease, heart failure, cardiac hemodynamics

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4: 25-31**

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место среди причин смертности в России. Большинство пациентов с ИБС перенесли один или несколько инфарктов миокарда с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что в 2002 г. в России 8,1 млн человек страдали ХСН. Следует отметить, что более 3-х млн из них имели III-IV функциональный класс (ФК) заболевания [1], т.е. практически терминальную ХСН. По данным крупного исследования ЭПОХА, в 2003 г. каждый второй пациент с ХСН был госпитализирован в стационар в связи с декомпенсацией [1,2].

Почти у 70% больных явления недостаточности кровообращения связаны с наличием ИБС [1]. Смертность больных с клинически выраженной ХСН в течение года

достигает 26-29% - ежегодно в России умирает от 880 до 986 тысяч больных ХСН [3].

В национальных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН от 2007 г. к основным средствам лечения ХСН (степень доказанности А) относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, диуретики, сердечные гликозиды. Также используют антагонисты рецепторов ангиотензина II, причём не только при непереносимости ингибиторов АПФ, но и в сочетании с ними. К дополнительным средствам (степень доказанности В) относят статины и непрямые антикоагулянты. К вспомогательным средствам (степень доказанности С) относят периферические вазодилататоры, дигидропиридины, некоторые

антиаритмические препараты, аспирин, негликозидные инотропные стимуляторы [4].

В настоящее время в комплексной терапии ХСН начинают использовать корректоры метаболизма или цитопротекторы, хотя достаточных убедительных данных по их эффективности нет. Достоверно известно только, что при назначении этих препаратов течение ХСН не ухудшается. Имеются отдельные исследования, доказывающие эффективность цитопротекторов у данной категории больных [4].

Теоретическим обоснованием работы послужил тот факт, что в условиях ишемии изменяется метаболизм миокарда: недостаток кислорода ведёт к накоплению свободных жирных кислот, ацилкарнитина и ацил-коэнзима А в митохондриях [5]. Это приводит к нарушению транспортной функции мембраны – частичному блокированию  $Ca^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулула (кальциевый насос),  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы сарколеммы ( $Na^+$  и  $K^+$  насосы) и аденин-нуклеотид-транслоказы (АТФ-насос) [6] и, следовательно, к снижению сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ). Использование милдроната, который является частичным структурным аналогом  $\gamma$ -бутиробетаина (ГББ, предшественника синтеза карнитина) ведёт к увеличению количества ГББ и уменьшению количества карнитина. Соответственно, происходит увеличение концентрации NO (его синтез индуцируется ГББ) и снижается уровень жирных кислот в митохондриях (снижение количества карнитина препятствует переносу жирных кислот через мембрану митохондрий). Увеличение концентрации NO положительно влияет на функцию эндотелия.

Ранее мы продемонстрировали положительное влияние терапии милдронатом на кровоснабжение миокарда ЛЖ у больных ИБС (рис. 1, см. цветное фото на вклейке) [7].

При количественной обработке результатов было вы-

явлено достоверное снижение глубины дефекта перфузии (рис. 2).

Нами проводится исследование по влиянию терапии метаболическими корректорами на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ИБС. Начальные данные этой работы уже опубликованы [8]. Было показано, что терапия милдронатом приводит к снижению холестерина липопротеидов низкой плотности и С-реактивного белка.

Цель работы – определить, какой эффект оказывает терапия милдронатом на параметры центральной гемодинамики и функцию эндотелия у больных ИБС и ХСН.

## Материал и методы

В проспективное одноцентровое открытое контролируемое исследование включено 60 пациентов (52 мужчины и 8 женщин, средний возраст  $60 \pm 7,8$  лет) с ИБС и перенесённым инфарктом миокарда, наличием НК I-III ФК по NYHA. Пациенты были разделены на две группы: основную ( $n=30$ ) и группу сравнения ( $n=30$ ).

Больные основной группы на фоне подобранной в соответствии с Национальными Рекомендациями ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН терапии получали дополнительно милдронат в капсулах в дозе 1000 мг в сутки (500 мг утром и 500 мг вечером до 18 часов). Больные группы сравнения продолжали приём подобранной терапии. Период терапии в основной группе и наблюдения в группе сравнения составил 3 мес.

В обеих группах не выявлено различий и в индексе массы тела: в основной группе он составил в среднем  $27,1 \pm 5,4$  кг/м<sup>2</sup>, в контрольной -  $29,3 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>.

Обе группы были также сопоставимы по числу и частоте встречаемости факторов риска. У 14 (47%) пациентов из группы сравнения и у 16 (53%) из основной группы имелась артериальная гипертония; 6 (20%) человек из группы сравнения и 8 (27%) чело-

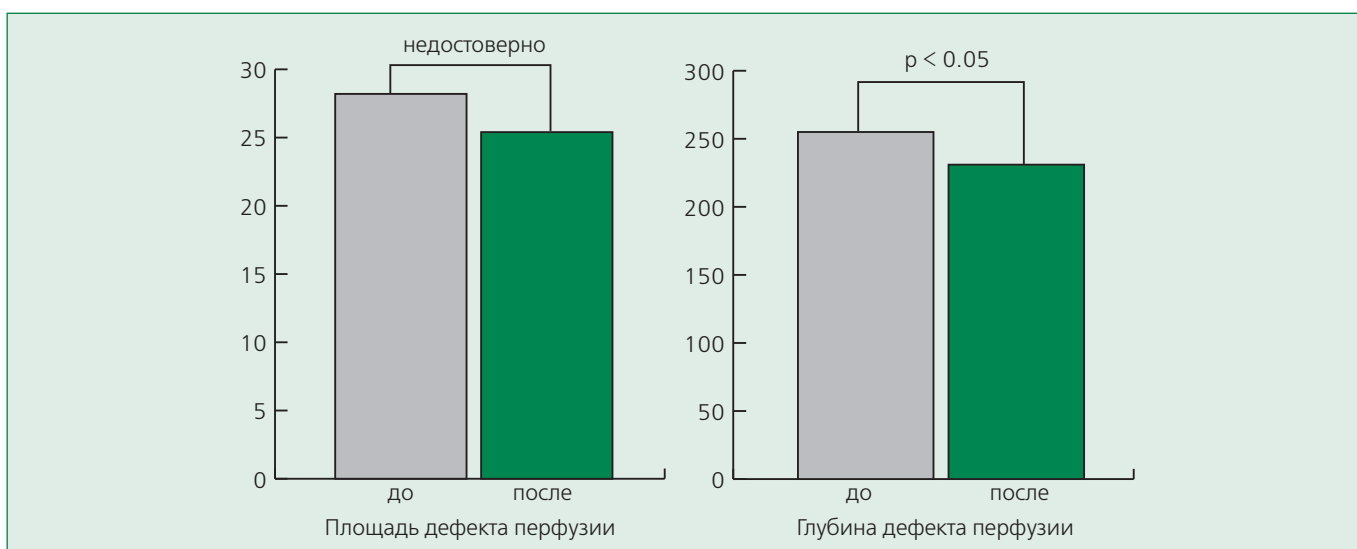


Рис. 2. Динамика площади и глубины дефекта перфузии у больных ИБС на фоне терапии милдронатом

век из основной группы курили; гиперлипидемия выявлена у 23 (77 %) больных группы контроля и 25 (83%) основной группы. По результатам коронарной ангиографии у больных имелось поражение от 1-й до 6-ти коронарных артерий, в среднем  $2,1 \pm 1,2$  коронарных артерий.

Группы были сопоставимы и по получаемой стандартной терапии. По поводу основного заболевания все 60 больных получали аспирин, статины, ингибиторы АПФ и диуретики, 26 (87%) (основная группа) и 28 (93%) (группа сравнения) пациентов получали  $\beta$ -блокаторы, по 8 (26%) человек в каждой группе принимали нитраты. Сердечные гликозиды и другие препараты с положительным инотропным действием не использовались. Не допускалась смена основной терапии, за исключением приёма короткодействующих нитратов.

Все больные основной группы и группы сравнения ранее проходили инвазивное лечение (12 больных основной группы и 13 группы сравнения – операцию коронарного шунтирования, 18 основной группы и 17 группы сравнения – транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику).

Критериями исключения были острый инфаркт миокарда (менее чем за 6 мес до включения в исследование), нестабильная стенокардия, приём милдроната или триметазидина менее чем за 6 мес до включения, операция коронарного шунтирования или коронарной ангиопластики менее чем за 6 мес до включения, гемодинамически значимые пороки сердца, постоянная форма фибрилляции предсердий, нарушения ритма сердца 4-5 классов по Лауну.

Методами контроля служили общеклиническое обследование, ЭКГ, эхокардиография (ЭХО КГ), четырёхмерная равновесная радионуклидная вентрикулография миокарда левого и правого желудочков (4D РВГ), оценка потокзависимой вазодилатации (ПЗВД), определение уровня  $\text{NO}_3$  в крови.

Эхокардиография. Методом ЭХО КГ оценивались фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП), размер аорты (АО). ФВ ЛЖ определялась по методу Симпсона.

4D РВГ. Исследование выполнялось с использованием меченных  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом эритроцитов. Проводилась запись 64-х проекций с вращением детекторов на  $180^\circ$ . Детекторы располагались под углом  $90^\circ$  друг к другу. Использовался энергетический коллиматор высокого разрешения. Проводилась запись 40 нормальных сердечных циклов для каждой проекции. При ЭКГ синхронизации каждый сердечный цикл разбивался на 16 кадров. Оцениваемыми параметрами были ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, а также пиковая скорость изгнания (peak ejecting rate - PER) и пиковая скорость наполнения (peak filling rate - PFR) ЛЖ и ПЖ, сред-

нее время наполнения ЛЖ и ПЖ (mean filling rate – MFR/3), пиковая скорость наполнения по 2-му пику (peak filling rate 2 – PFR/2).

ПЗВД. В режиме двухмерного сканирования фиксировались изменения в диаметре плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (потокзависимая реакция). Плечевая артерия сканировалась в продольном сечении на 5 см выше локтевого сгиба; избрание фиксировалось последовательно в покое и в течение реактивной гиперемии. Для каждого из пациентов рассчитывалась потокзависимая вазодилатация как характеристика потокзависимого ответа, равная отношению диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое. Эти изменения представлены в процентах от исходного диаметра.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программ Excel и Medcalc с использованием критериев t Стьюдента и Вилкоксона, точного теста Фишера для качественных показателей.

## Результаты

Не отмечено побочных явлений при приёме милдроната. Не было выявлено достоверных изменений в общем и биохимическом анализе крови, отсутствовали значимые изменения ЭКГ.

Результаты ЭХО КГ до и после окончания исследования у больных обеих групп приведены в табл. 1.

Достоверных изменений размеров камер сердца в группе сравнения и основной группе исходно и через 3 мес выявлено не было.

Наличие зон нарушенной сократимости миокарда ЛЖ отмечено у всех пациентов. У 22-х больных основной группы имелся гипокинез, у 2-х - акинез, у 4-х – сочетание зон гипокинеза и зон акинеза, у 2-х – сочетание зон гипокинеза и дискинеза. В группе сравнения гипокинез выявлен у 25-ти больных, акинез и гипокинез - у 4-х, гипокинез и дискинез - у 1-го. Через 3 мес терапии милдронатом (основная группа) или наблюдения (группа сравнения) зоны нарушенной сократимости миокарда ЛЖ и их локализация не изменились.

За 3 мес у больных группы контроля по данным 4D РВГ не выявлено достоверных изменений объёмов желудочков сердца, ФВ ПЖ и ЛЖ, а также временных параметров систолы и диастолы ЛЖ. Полученные данные представлены в табл. 2.

В табл. 3 приведены данные о динамике объёмов ЛЖ и ПЖ, ФВ и временных параметров у больных основной группы.

Отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ (рис. 3, см. цветное фото на вклейке), PER ЛЖ и PFR ЛЖ (рис. 4), достоверно уменьшился КСО ЛЖ.

По данным доплеровского исследования ПЗВД, нарушение функции эндотелия исходно выявлено у 9

Таблица 1. Данные ЭХО КГ у больных основной группы и группы сравнения исходно и после 3-месячной терапии милдронатом или 3-месячного наблюдения

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	Исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес
АО (см)	3,45±0,32	3,53±0,34	3,4±0,74	3,32±1,6
ЛП (см)	3,7±0,44	3,62±0,41	3,5±1,1	3,44±1,2
КДР ЛЖ (см)	6,0±0,37	5,83±0,27	5,9±0,54	6,0±1,15
КСР ЛЖ (см)	4,1±0,47	4,2±0,67	4,2±0,7	4,4±1,2
ФВ ЛЖ (см)	43,8±5,3	44,0±5,84	41,7±4,1	43,7±6,2

Таблица 2. Показатели центральной гемодинамики у больных группы сравнения

Показатель	Исходно	Через 3 месяца
КДО ЛЖ (мл)	151,2±34,1	167,4±68,3
КСО ЛЖ (мл)	97,3±24,1	95,8±31,2
ФВ ЛЖ (%)	43,6±19,3	47,9±23,6
КДО ПЖ (мл)	125,8±43,7	142,6±43,2
КСО ПЖ (мл)	79,2±31,0	78,4,3±31,2
ФВ ПЖ (%)	38,4±19,2	39,8±22,0
PER ЛЖ (КДО/с)	-2,1±1,2	-2,3±1,3
PFR ЛЖ (КДО/с)	1,7±0,4	1,9±0,8
PFR/2 ЛЖ (КДО/с)	0,9±0,4	1,0±0,9
MFR/3 ЛЖ (КДО/с)	1,5±0,7	1,6±0,7

Таблица 3. Динамика показателей центральной гемодинамики в основной группе

Показатель	Исходно	Через 3 мес	p
КДО ЛЖ (мл)	153,4±53,7	162,4±63,7	>0,05
КСО ЛЖ (мл)	101,2±55,1	89,9±39,5	<0,05
ФВ ЛЖ (%)	37,9±20,1	45,8±15,4	<0,01
КДО ПЖ (мл)	128,6±26,4	145,6±41,2	>0,05
КСО ПЖ (мл)	77,2±24,7	82,1±37,9	>0,05
ФВ ПЖ (%)	40,9±11,8	44,1±17,2%	>0,05
PER ЛЖ (КДО/с)	-1,9±1,0	-2,5±1,1	<0,01
PFR ЛЖ (КДО/с)	1,6±0,7	2,09±0,5	<0,05
PFR/2 ЛЖ (КДО/с)	1,2±0,5	1,2±0,3	>0,05
MFR/3 ЛЖ (КДО/с)	1,3±0,6	1,3±0,8	>0,05

(30%) больных основной группы и у 7 (23%) группы сравнения. В основной группе, в среднем, до начала терапии процент потокзависимой вазодилатации составил  $5,01 \pm 1,74\%$ . После проведения терапии отмечена лишь тенденция к увеличению данного показателя;  $5,31 \pm 2,38\%$  ( $p > 0.05$ ). В группе сравнения ПЗВД

составила  $4,87 \pm 2,51\%$  исходно и  $4,73 \pm 2,16\%$  через 3 мес ( $p > 0,05$ ).

На фоне терапии милдронатом достоверно повысился уровень  $NO_3$  в сыворотке крови (рис. 5).  $NO_3$  является метаболитом  $NO$ , концентрацию которого в крови определить трудно из-за быстрого превращения в

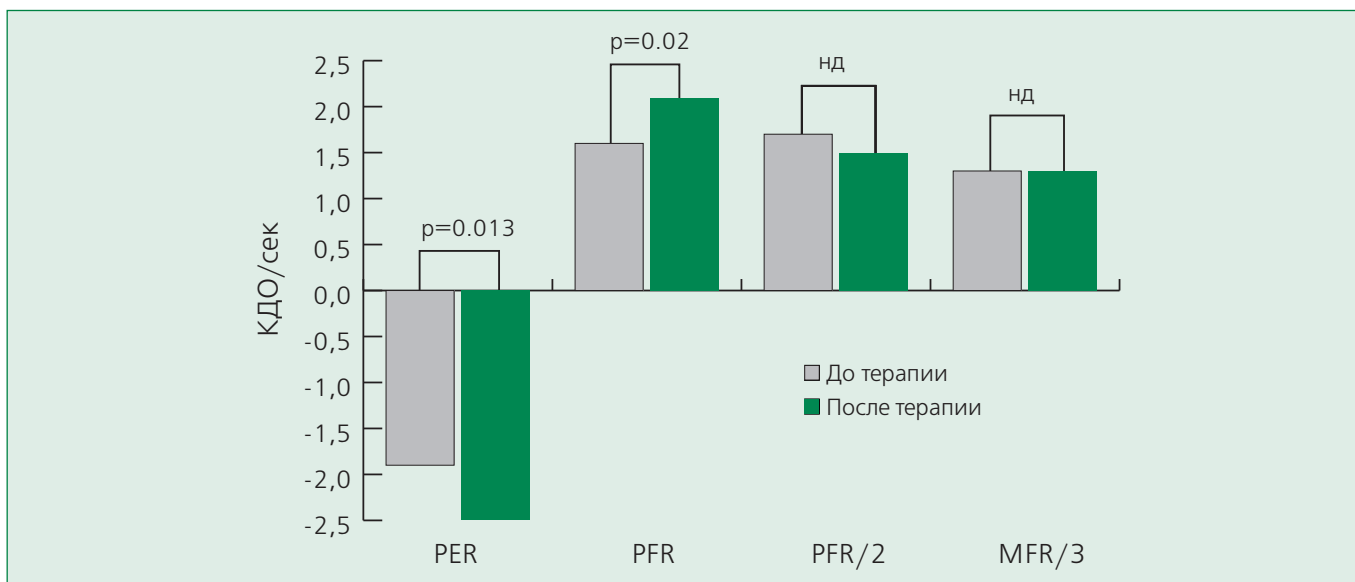


Рис. 4. Влияние терапии милдронатом на временные параметры центральной гемодинамики

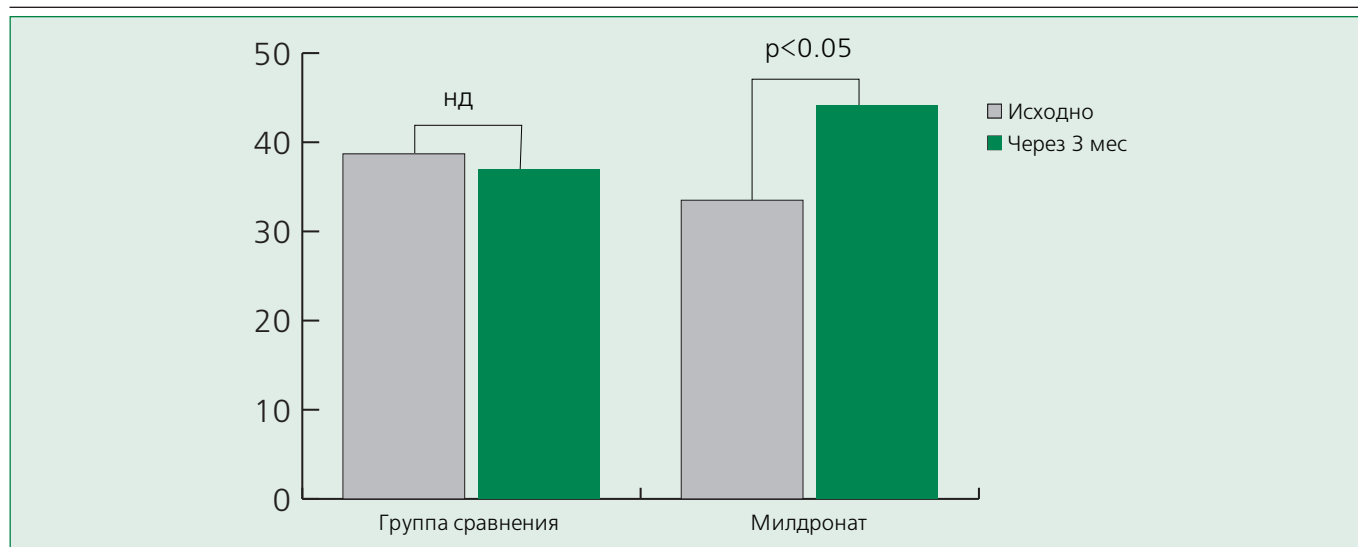


Рис. 5. Возрастание уровня NO<sub>3</sub> в крови на фоне терапии милдронатом

NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>. Исходно уровень NO<sub>3</sub> составил 33,5 ± 10,0 мкМ/л, на фоне терапии – 44,1 ± 32,3 мкМ/л (p < 0,05). Уровень NO<sub>3</sub> в группе сравнения значимо не изменился – 38,7 ± 11,2 мкМ/л и 36,9 ± 24,7 мкМ/л (p > 0,05).

Таким образом, терапия милдронатом в течение 3 мес у больных ИБС и НК привела к достоверному увеличению ФВ ЛЖ и оказала положительное влияние на некоторые временные параметры систолы и диастолы ЛЖ. Отмечена тенденция к улучшению функции эндотелия и увеличение уровня оксида азота на фоне терапии милдронатом.

## Обсуждение

Использование корректоров метаболизма в схемах лечения пациентов с ХСН началось в 90-х годах [9]. Положительное влияние милдроната на сократимость миокарда ЛЖ продемонстрировано в контролируемом параллельном двойном слепом рандомизированном исследовании. В исследуемую группу было включено 117 пациентов в возрасте 30–80 лет с ХСН I–III ФК, вызванной ИБС. Об эффективности терапии судили по улучшению показателей сократимости миокарда ЛЖ. Динамику сократимости миокарда оценивали по наличию изменений систолической и диастолической функций ЛЖ. Для описания диастолической функции ЛЖ использовали следующие параметры: время изоволюмического расслабления, линейную скорость потока раннего наполнения диастолического ЛЖ, линейную скорость потока позднего диастолического наполнения ЛЖ. Были выявлены увеличение фракции выброса ЛЖ и улучшение временных показателей систолы и диастолы ЛЖ [10].

Терапия милдронатом приводит к улучшению качества жизни у больных ХСН II–IV ФК. Улучшение качества жизни отмечено через 30 дней после приёма милдроната в дозе 1 г. в сутки [11]. Эти данные подтверж-

даются результатами многоцентрового двойного слепого плацебо - контролируемого исследования. В исследование были включены 120 больных с НК II ФК. Во всех случаях причиной развития ХСН была ИБС. Критериями оценки являлись клиническая картина, центральная гемодинамика. Выполнялся 6-минутный тест с ходьбой для определения толерантности к физической нагрузке. На фоне 6-недельного лечения милдронатом увеличилась сократимость миокарда ЛЖ и повысилась толерантность к физической нагрузке. У 78% больных снизился ФК ХСН [12].

Добавление другого метаболического корректора триметазида к стандартной терапии у больных с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ сопровождается увеличением ФВ ЛЖ, улучшением показателей скорости раннего диастолического расслабления, времени изоволюмического расслабления и пиковой скорости кровотока в легочных венах [13]. Увеличение ФВ ЛЖ при добавлении корректоров метаболизма к стандартной терапии ХСН показано и в других работах. В ряде случаев авторы отмечали начало влияния корректоров метаболизма на ФВ через 12 мес лечения [14]. Следует отметить, что в подобных исследованиях ФВ оценивалась методом ЭХО КГ. Использование 4D РВГ позволяет выявлять более «тонкие» изменения и оценивать ряд параметров, недоступных для определения при ЭХО КГ. Описано положительное влияние корректоров метаболизма не только на систолическую, но и на диастолическую функцию ЛЖ [15]. Причиной ХСН в данных работах были коронарогенные заболевания.

Наша работа подтвердила, что милдронат положительно влияет на центральную гемодинамику у больных с коронарогенной ХСН. 4D РВГ, как наиболее точный метод оценки показателей центральной гемодинамики, позволила продемонстрировать, что добавление милдроната в дозе 1000 мг в сутки больным с ХСН

уже через 3 мес приводит к увеличению ФВ ЛЖ и возрастанию пикового времени заполнения ЛЖ, а также пикового времени изгнания крови из ЛЖ. Иными словами, милдронат оказывает положительное влияние как на систолическую, так и на диастолическую функцию ЛЖ.

В настоящее время доказано, что диастолическая дисфункция в ишемизированном миокарде развивается раньше систолической. Диастолическая дисфункция является следствием нарушения диссоциации актин-миозиновых комплексов, что ведет к изменению скоростных параметров наполнения желудочка, которые можно определить только методом равновесной вентрикулографии, основанной на анализе кривой «активность/время». Такие параметры, как максимальная скорость наполнения, скорость наполнения за первую треть диастолы, предсердный вклад в наполнение желудочка, позволяют судить о нарушении диастолической функции и вносят существенный вклад в уточнение диагноза, оценку эффективности лечения и прогноза [16].

С целью определения влияния милдроната на функцию эндотелия при лечении ХСН проведено обследование 105 больных ХСН I-III ФК [17]. Период наблюдения составил 30 дней. Функцию эндотелия сосудов оценивали по показателям доплерографии плечевой

артерии в пробе с реактивной гиперемией и по состоянию системы NO; исследовали стабильный пул метаболита окиси азота NO<sub>2</sub>. Исходно у больных ХСН отмечали признаки дисфункции эндотелия сосудов: уменьшение концентрации оксида азота в плазме крови и накопление его метаболита в эритроцитах, снижение эндотелийзависимой вазодилатации, склонность сосудов к спазму; у четверти больных – возникновение вазоконстрикторных реакций в пробе с реактивной гиперемией. Включение милдроната в базисную терапию ХСН приводило к нормализации NO-системы и восстановлению вазорегулирующей функции эндотелия сосудов [17].

## Заключение

Использование милдроната у больных ХСН оказывает положительное влияние на параметры центральной гемодинамики и улучшает временные параметры систолы и диастолы ЛЖ. Его применение может оказать позитивный эффект, когда исчерпаны возможности стандартной терапии. Оценка влияния терапии милдронатом на прогноз, качество жизни и смертность больных ХСН требует проведения продолжительных клинических исследований. Настоящая работа показывает, что милдронат может быть использован в клинической практике при лечении больных ИБС в сочетании с ХСН.

## Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная недостаточность. 2004;5(1):4-7.
2. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Eur Heart J. 2003;24(5):442-63.
3. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы: исследование ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса. По результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная недостаточность, 2006, №7 (4), стр 164-171
4. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. 2007;8(1):4-41.
5. Liu B, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. Circ Res 1996;79:940-8.
6. Altarejos JY, Taniguchi M, Clanachan AS, Lopaschuk GD. Myocardial ischemia differentially regulates LKB1 and an alternate 5'-AMP-activated protein kinase kinase. J Biol Chem 2005;280:183-90.
7. Сергиенко И.В., Наумов В.Г. Малахов В.В. Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Атмосфера. Кардиология 2005;(2):43-5.
8. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. Рационал фармакотер кардиол 2007;(3):10-4.
9. Brottier L, Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J 1990;11:207-12.
10. Dzerve V., Matisone D., Kukulis I. et al. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (the first report). Seminars in Cardiology 2005;11(2):56-64.
11. Недошвин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. Тер арх 1999;(8):10-12.
12. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000;(6):32-6.
13. Rosano G., Vitale C., Sposato B. et al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. Cardiovasc Diabetol 2003;2:16.
14. El Kady T., El-Sabban K., Gabaly M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiovasc Drugs 2005;5(4):271-8.
15. Di Napoli P., Taccardi A.A., Barsotti A. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. Heart 2005;91:161-5.
16. Scheiner J., Sinusas A., Wittry M.D. et al. Gated Equilibrium Radionuclide Ventriculography Society of nuclear medicine procedure guidelines manual. June 2002. Available from URL: [http://interactive.snm.org/docs/pg\\_ch01\\_0403.pdf](http://interactive.snm.org/docs/pg_ch01_0403.pdf)
17. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужиль О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом. Росс кардиол журн 2005;(4):68-72.

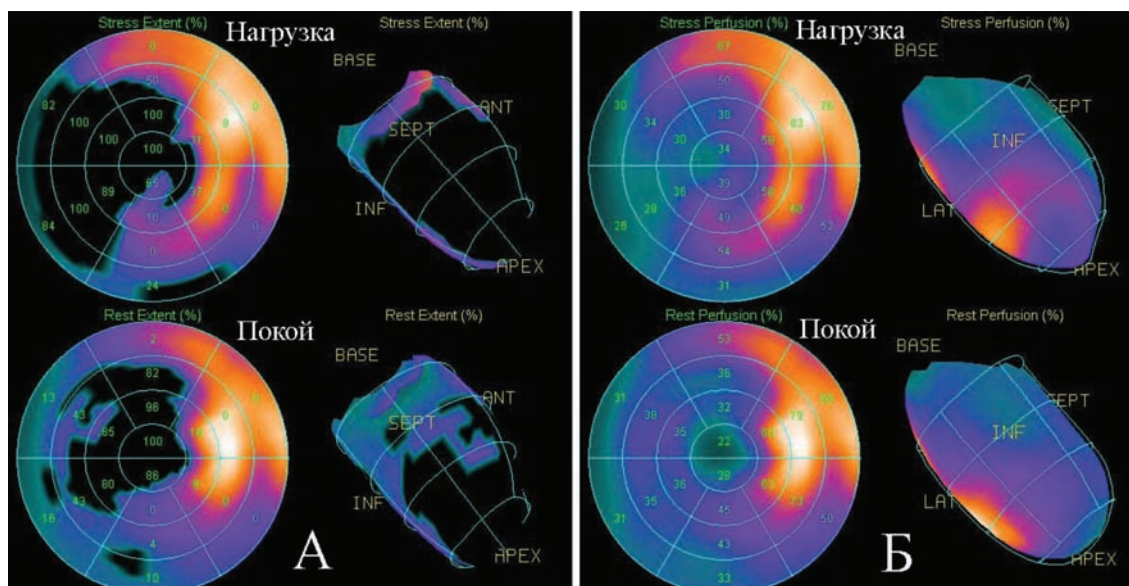


Рис. 1. Влияние терапии милдронатом на перфузию миокарда левого желудочка (слева - до терапии, справа - на фоне приема милдроната). На представленных изображениях в системе полярных координат, полученных при нагрузке и в покое, видно уменьшение дефекта перфузии ниже-боковой локализации.

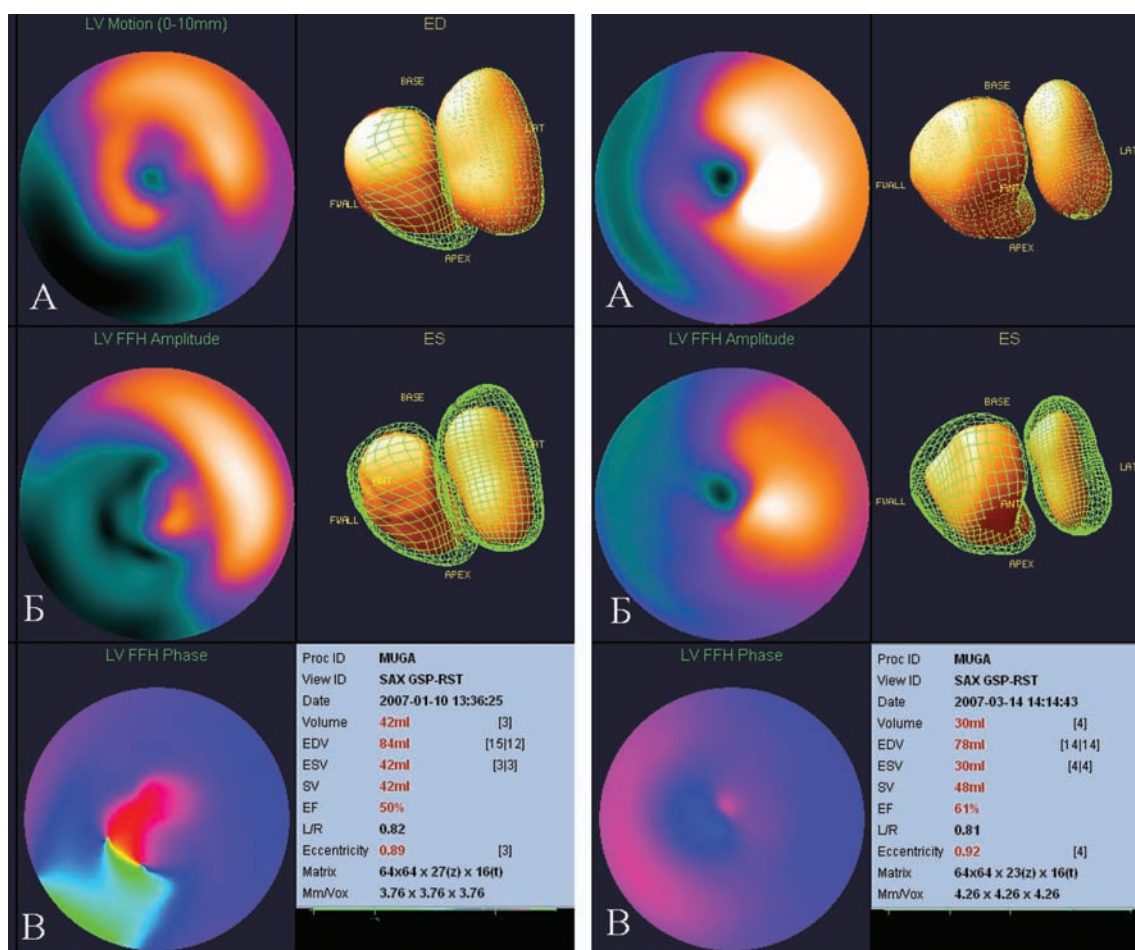


Рис. 3. Клинический пример. Данные 4D PBF. Параметры центральной гемодинамики на фоне терапии милдронатом (слева – до терапии, справа – на фоне приема милдроната).  
 А. Отображение локального движения стенок ЛЖ;  
 Б. Отображение амплитуды движения стенок ЛЖ;  
 В. Отображение синхронности сокращения отделов ЛЖ

# Клинико-патогенетические особенности кардиомиопатии и сердечной недостаточности при инсулинорезистентности, ожирении и сахарном диабете 2-го типа

✉ В.Н. Шишкова<sup>1, 2</sup>, А.И. Мартынов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ “Центр патологии речи и нейрореабилитации”  
Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>2</sup> Кафедра поликлинической терапии Лечебного факультета ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” МЗ РФ

<sup>3</sup> Кафедра госпитальной терапии № 1 Лечебного факультета ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” МЗ РФ

В статье рассматриваются современные патогенетические аспекты развития кардиомиопатии при наиболее распространенных клинических состояниях: ожирении, сахарном диабете 2-го типа и инсулинорезистентности. Дается подробное описание изменений внутриклеточного метаболизма и оценивается возможность коррекции данных состояний, в том числе обсуждается спектр терапевтического воздействия препарата Милдронат.

**Ключевые слова:** кардиомиопатия, сердечная недостаточность, ожирение, сахарный диабет, Милдронат.

Распространенность заболеваний, патогенетически объединенных с **инсулинорезистентностью** (ИР), таких как ожирение, **сахарный диабет 2-го типа** (СД2), дислипидемия и **артериальная гипертония** (АГ), постоянно возрастает в современном мире на фоне преобладающих патологических изменений в образе жизни, рационе питания и социальной среде, а также это может быть связано со старением населения большинства развитых стран [1].

Было показано, что совокупность перечисленных состояний, часто обозначаемых в научной литературе термином **метаболический синдром** (МС), более чем в 2 раза увеличивает вероятность развития **сердечной недостаточности** (СН). Такие пациенты имеют более серьезный прогноз при

развитии **сердечно-сосудистых заболеваний** (ССЗ), которые могут проявляться в виде **ишемической болезни сердца** (ИБС), кардиомиопатии, аритмии, **гипертрофии левого желудочка** (ГЛЖ), систолической и/или диастолической дисфункции **левого желудочка** (ЛЖ), тем самым увеличивая риск развития тяжелой СН [2–4].

Еще в начале 1970-х годов на серии аутопсийных исследований было показано, что ГЛЖ и/или систолическая дисфункция ЛЖ могут наблюдаться у пациентов с СД2, не имеющих других сопутствующих заболеваний, таких как АГ или ИБС [5]. На сегодняшний день, если кардиомиопатия развивается у пациента с СД2 независимо от наличия АГ и ИБС, то ее можно классифицировать как диабетическую кардиомиопатию, исключая при этом первичные (гипертрофическую, дилатационную,

**Контактная информация:** Шишкова Вероника Николаевна, veronika-1306@mail.ru



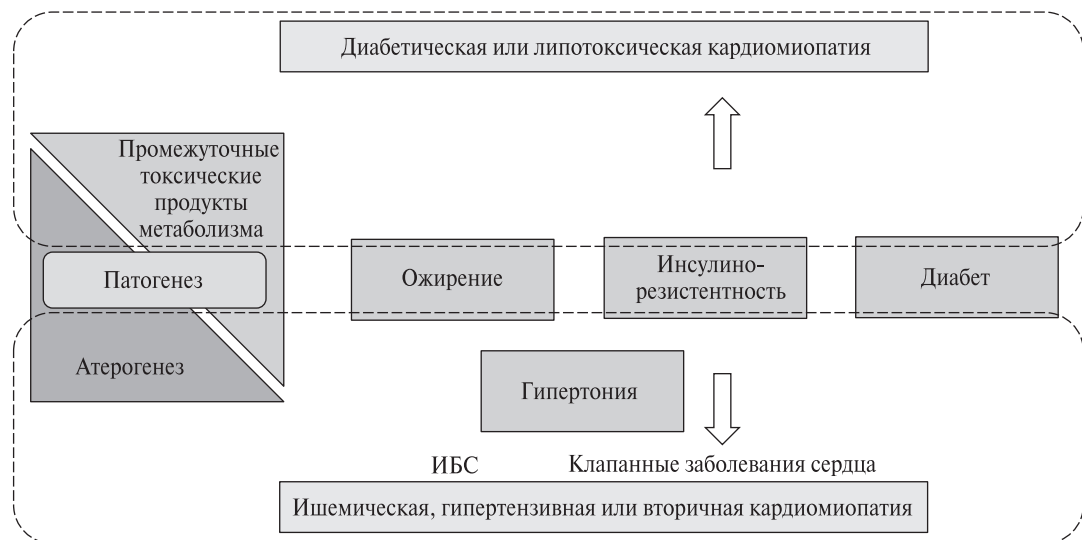


Рис. 1. Кардиомиопатия у пациентов с ожирением, ИР или СД2.

рестриктивную, аритмогенную, такоцубо и т.д.) и вторичные (ишемическую, клапанную, гипертензивную, токсическую и т.д.) кардиомиопатии [6].

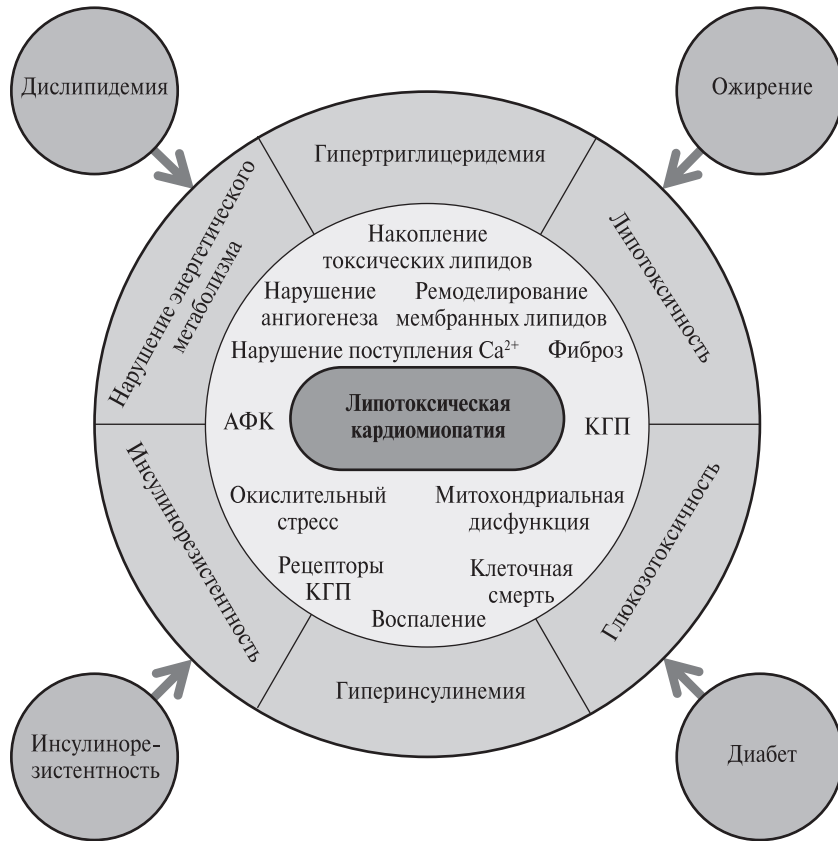
Однако у пациентов с ожирением, ИР, дислипидемией и МС также может развиваться кардиомиопатия, связанная с метаболическими нарушениями, даже при отсутствии СД2. Этот вид кардиомиопатии, связанный с ожирением, индуцированный ИР и всеми сопутствующими ей патогенетическими механизмами, можно отнести к метаболической кардиомиопатии, но поставить диагноз диабетической кардиомиопатии этим пациентам нельзя из-за отсутствия собственно СД2.

Кроме того, было показано, что СД2 и ожирение могут независимо друг от друга способствовать развитию структурных и функциональных нарушений сердца, что указывает на существование различных механизмов, вызывающих повреждение. Следует также принять во внимание, что в отличие от широко изучаемых в настоящее время атеросклеротических ССЗ именно накопление токсических липидных субстратов в сердце является отличительной чертой данного вида кардиомиопатии [7].

Принимая во внимание вышеизложенное и учитывая ключевую роль дисрегуляции субстратного метаболизма, в большей степени связанного с изменением транспорта и утилизации **жирных кислот** (ЖК), в развитии данной кардиомиопатии, а также частое сочетание в реальной клинической практике у одного пациента нескольких состояний, способствующих развитию этой дисрегуляции, а именно ожирения, дислипидемии, ИР и/или СД2, представляется возможным объединить данные состояния по совокупности патогенетических компонентов и назвать вызываемую ими кардиомиопатию липотоксической. На рис. 1 представлен этиопатогенез **липотоксической кардиомиопатии** (ЛК) в современных условиях.

### Клинические проявления ЛК

Наиболее часто на начальных этапах развития ЛК наблюдается развитие ГЛЖ и субклинических признаков диастолической дисфункции ЛЖ. Пациенты с ЛК также склонны к развитию СН с **сохраненной фракцией выброса** (СНсФВ), а систолическая дисфункция ЛЖ проявляется у них уже на более поздней стадии ЛК [2]. Если



**Рис. 2.** Механизм развития липотоксической кардиомиопатии. АФК – активные формы кислорода, КГП – конечные продукты гликирования.

принять во внимание, что у большинства пациентов с СНсФВ есть по крайней мере одно из сопутствующих заболеваний (ожирение, ИР, СД2 или дислипидемия), то это позволяет предположить, что именно ЛК может играть у них важную роль в развитии СНсФВ [2].

Поскольку почти половина пациентов с СН имеют сохраненную фракцию выброса ЛЖ, а прогноз пациентов с СНсФВ аналогичен таковому у пациентов с СН со **сниженной фракцией выброса** (СНснФВ) или только немного лучше последнего, крайне важно понимание основных механизмов развития ЛК для ее предотвращения, а также для профилактики возникновения СНсФВ у большинства пациентов, имеющих predisposing факторы риска или МС [7].

Известно, что в развитии ГЛЖ принимают участие различные механизмы, как физиологические, так и патологические [8]. Повышение концентрации системных провоспалительных цитокинов, свободных ЖК и уровня глюкозы в крови приводит к нарушению ангиогенеза в миокарде у пациентов с ожирением, ИР, дислипидемией и/или СД2, что может вызывать развитие гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ. Хотя патогенез ЛК является многофакторным, но именно измененный сердечный метаболизм служит ключевым механизмом, лежащим в основе данного состояния, который отличает его от других видов кардиомиопатий. Механизм развития ЛК представлен на рис. 2.

Итак, ожирение, ИР, дислипидемия и/или СД2 через сопутствующую им гиперинсулинемию, гипертриглицеридемию и гипергликемию, независимо друг от друга или одновременно все вместе, приводят к накоплению токсических промежуточных продуктов метаболизма в кардиомиоцитах. Внутриклеточное накопление токсичных метаболитов может запускать различные патологические сигнальные пути, активировать воспаление и производство **активных форм кислорода (АФК)**, изменять поступление кальция в клетку и приводить к митохондриальной дисфункции, тем самым вызывая и усиливая ЛК, характеризующуюся на первом этапе гипертрофией и диастолической дисфункцией ЛЖ.

### **Нарушение метаболизма ЖК и развитие кардиального стеатоза**

Жирные кислоты являются основным источником энергии в интактном сердце (40–90% от общей энергетической потребности), в то время как углеводы используются более гибко, лишь для компенсации эпизодически возникающего дефицита энергии (10–50% от общей энергетической потребности) [9]. При наличии у пациента одного из компонентов МС или полного МС, т.е. включающего ожирение, дислипидемию, ИР и/или СД2, его сердце подвергается мощному воздействию большого количества свободных ЖК и глюкозы, уровни которых превышают возможности их физиологической утилизации в кардиомиоцитах. В этих условиях начинают активно накапливаться метаболические промежуточные и побочные токсические продукты незавершенных реакций, а соотношение энергетических субстратов метаболизма кардиомиоцитов изменяется.

Мембранный липидный состав, который имеет решающее значение для текучести мембран, функционирования ионных каналов и рецепторов, а также для других клеточных функций, включая транспорт, экзоцитоз, эндоцитоз и рост клеток, тоже

изменяется, что приводит к органельной и клеточной дисфункции кардиомиоцитов [10]. Скорость процессов поглощения и окисления ЖК в миокарде у пациентов с МС многократно возрастает, в то время как утилизация глюкозы снижается, что влечет за собой увеличение потребности в кислороде, а из-за развивающегося дисбаланса между поглощением и окислением ЖК начинается патологическое накопление липидов в сердце [11].

Так развивается кардиальный стеатоз — состояние, при котором липиды и токсические промежуточные продукты липидного обмена чрезмерно накапливаются в везикулах кардиомиоцитов; он является отличительной чертой патогенеза ЛК, которая предшествует возникновению СД2 и СН [12]. Учитывая данные патологические особенности, ЛК могла бы быть классифицирована как болезнь накопления липидов, но генетически детерминированные кардиомиопатии, обусловленные накоплением липидов (например, вследствие нарушения липолиза из-за мутаций в гене жировой триглицеридлипазы (*ATGL*) или нарушения окисления ЖК в митохондриях, вызванного мутацией в гене ацил-КоА-дегидрогеназы (*ACADVL*)), клинически и патогенетически отличаются от кардиомиопатии, индуцированной МС [13]. Следует более подробно пояснить, что кардиальный стеатоз сопровождается гиперпродукцией различных промежуточных липотоксичных продуктов метаболизма, таких как ацилкарнитины, **диацилглицерины (ДАГ)** и церамиды, которые влияют на широкий круг биологических процессов, включая клеточный метаболизм, рост, пролиферацию и функцию митохондрий [8].

Так, церамиды принадлежат к семейству липидных молекул, они увеличивают продукцию АФК посредством нарушения митохондриального транспорта электронов, тем самым способствуя развитию ИР и апоптозу, а дальнейшее накопление церамидов способствует прогрессированию ГЛЖ и СН [14]. Диацилглицерины явля-

ются липидными метаболитами, которые действуют как вторичные мессенджеры для активации передачи сигналов РКС (протеинкиназа С), что, в свою очередь, приводит к развитию ИР через путь подавления реакции фосфорилирования IRS-1 (субстрат инсулинового рецептора-1), воспаления путем активации NF-κB (ядерный фактор κB), изменений поступления кальция и дополнительной продукции АФК. Эти факты позволяют предположить, что ДАГ являются весьма токсичными липидными метаболитами в кардиомиоцитах и их накопление весьма нежелательно [15].

Ацилкарнитины, являясь промежуточными продуктами окислительно-восстановительных реакций, протекающих в митохондриях, представляют собой эфиры карнитина и ЖК, образуются с целью переноса активированных ЖК внутрь митохондрий [16]. Следует подчеркнуть, что керамида и ДАГ, описанные выше, своим появлением обязаны первичному накоплению в кардиомиоцитах именно ацилкарнитинов, являясь продуктами неокислительных реакций, в которые вступают ацилкарнитины при их чрезмерном накоплении. Нарушения, возникающие в процессе β-окисления ЖК в митохондриях кардиомиоцитов, существенно повышают уровень **длинноцепочечных ацилкарнитинов** (ДцАц) в плазме и во всех органах. Хотя все патогенетические роли ДцАц в метаболизме и функционировании миокарда еще предстоит изучить, на сегодняшний день в клинических исследованиях установлено, что накопление ДцАц может негативно влиять на электрофизиологическую функцию миокарда, усиливать проницаемость митохондриальной мембраны и приводить к развитию воспалительных реакций [16].

Дополнительным негативным эффектом накопления ДцАц в кардиомиоцитах является изменение метаболизма глюкозы и усиление развития ИР [17]. Два возможных механизма связаны с подобным действием ДцАц: замедление метаболизма пирувата в митохондриях и снижение поступления

глюкозы в клетку посредством угнетения транспортера GLUT-4 [18]. В исследованиях также было показано, что уровни циркулирующих ДцАц независимо ассоциированы с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с **хронической СН** (ХСН), ГЛЖ, а также у пациентов с критическим аортальным стенозом. Эти данные прямо указывают на то, что ДцАц могут являться потенциальным биомаркером ССЗ [19]. Ограниченная окислительная способность митохондрий и усиление образования АФК, развившиеся вследствие дальнейшего и продолжительного накопления токсичных липидных продуктов обмена, также могут способствовать прогрессированию кардиального стеатоза (см. рис. 2).

Таким образом, поскольку у пациентов с компонентами МС ключевым патофизиологическим моментом является дисбаланс между поглощением и использованием ЖК в кардиомиоцитах, эти обстоятельства должны иметь решающее значение для выбора стратегии профилактики и лечения на всех стадиях развития ЛК. Учитывая, что ранняя стадия ЛК и все сопутствующие ей функциональные нарушения могут быть обратимыми, оптимальным подходом к профилактике и лечению ЛК является, с одной стороны, целенаправленное и максимально раннее воздействие на все факторы риска, особенно ожирение, а с другой стороны, воздействие на ключевое патофизиологическое нарушение — изменения в субстратном метаболизме миокарда. Традиционно все мероприятия с лечебной или профилактической направленностью делятся на немедикаментозные и медикаментозные.

### **Немедикаментозные меры: управление массой тела и борьба с гиподинамией**

Ожирение является общепризнанным фактором риска развития СН, однако распространенность ожирения значительно выше среди пациентов с СНсФВ, чем среди пациентов с СНснФВ [2]. Хотя ожире-

ние не ассоциируется с риском неблагоприятных исходов у пациентов с установленной СНснФВ, тем не менее в недавнем клиническом исследовании было показано значимое увеличение риска смерти у пациентов с ожирением и СНсФВ [20]. Данная связь указывает на необходимость снижения массы тела в подобных клинических случаях. В исследованиях также было продемонстрировано, что физическая активность и изменение рациона питания являются стандартными вмешательствами для контроля массы тела, которые также способствуют улучшению состояния у пациентов с МС, ССЗ и снижают преждевременную смертность [21].

### **Возможности современной терапии и субстратный метаболизм кардиомиоцитов**

Несмотря на то что связь между развитием ЛК и ИР, ожирением, дислипидемией и СД2 довольно тесная, до настоящего времени все терапевтические стратегии, основанные только на применении комплекса антидиабетических и гиполипидемических препаратов, не привели к уменьшению риска развития СНсФВ у пациентов с данными факторами риска [22, 23]. Следовательно, существует серьезная потребность в поиске новых и эффективных альтернативных терапевтических стратегий для снижения распространенности и частоты развития как ЛК, так и сопряженной с ней СН.

В качестве терапевтической цели может выступать измененный субстратный метаболизм кардиомиоцитов, влияя на который можно улучшить функцию сердца. На рис. 3 представлена схема современных терапевтических возможностей для восстановления баланса использования субстратов миокардом. Все современные корректоры субстратного метаболизма кардиомиоцитов, с успехом применяющиеся во всех странах мира уже более 3 десятилетий, можно разделить на несколько групп.

- Первая группа, самая многочисленная, состоит из представителей, модулирую-

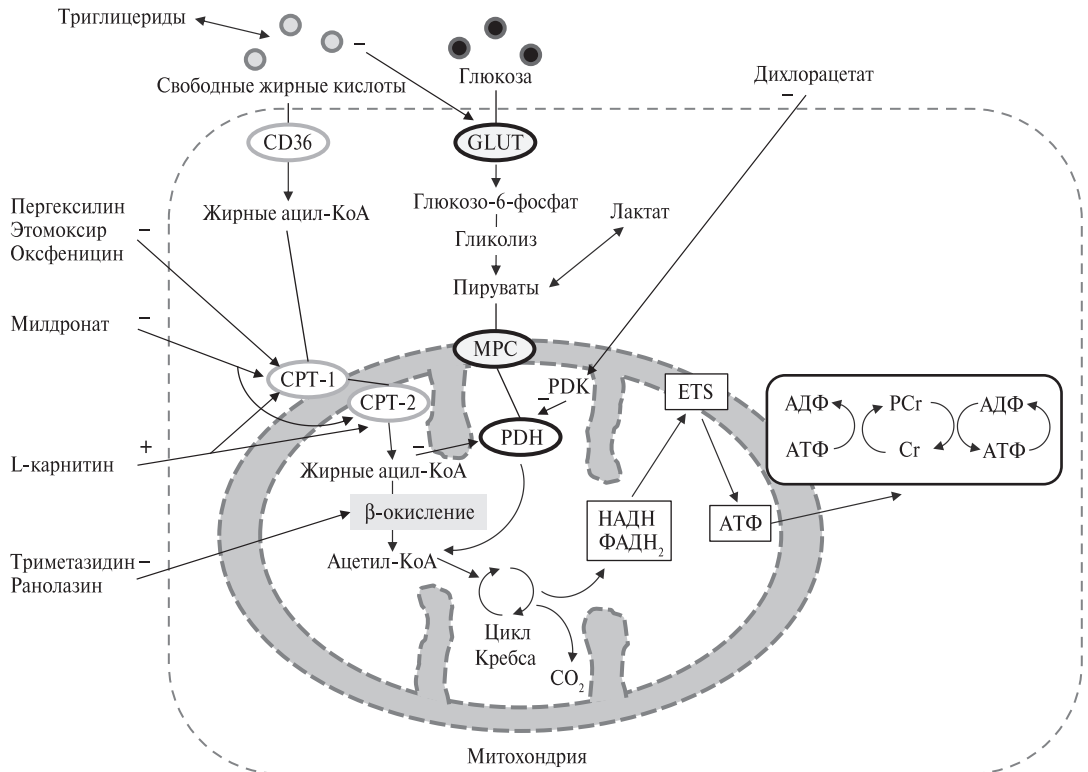
щих работу карнитинового челнока. В данную группу входят препараты, действие которых направлено на ингибирование **карнитин-пальмитоил трансферазы-1 (КПТ-1)** и **карнитин-пальмитоил трансферазы-2 (КПТ-2)**. Эта группа включает пергексиллин, этомоксир, оксфеницин (в РФ все три препарата не зарегистрированы) и мельдоний (Милдронат).

- Препараты второй группы составляют ингибиторы  $\beta$ -окисления ЖК (триметазидин и ранолазин).

- Третья группа представлена активаторами пируватдегидрогеназы – дихлорацетатом (в РФ также не зарегистрирован).

Учитывая, что для клиницистов нашей страны доступны только представители первой и второй групп, рассмотрим патогенетические преимущества терапевтического воздействия данных препаратов. Так как представители второй группы избирательно ингибируют лишь последний фермент, участвующий непосредственно в реакции  $\beta$ -окисления, и поэтому не предотвращают избыточное поступление и дальнейшее накопление токсичных липидов в кардиомиоцитах, а следовательно, и не предотвращают патогенетический путь развития ЛК и СН, их применение может быть ограничено традиционными ишемическими повреждениями миокарда. В реальной клинической практике следует учитывать, что, несмотря на несколько проведенных клинических исследований с их участием, данные препараты не могут предотвратить развитие СН у пациентов с СД2 даже на ранней стадии [24].

Представители первой группы, напротив, хорошо изучены в многочисленных клинических исследованиях у пациентов с различным патогенезом СН благодаря оптимальному воздействию на ранний этап развития повреждений кардиомиоцитов. Принимая во внимание их точное воздействие на главную цель в патогенезе кардиального стеатоза за счет снижения поступления и метаболизма ЖК в резуль-



**Рис. 3.** Схема современных терапевтических возможностей для восстановления баланса использования субстратов миокардом. АДФ – аденозиндифосфат, АТФ – аденозинтрифосфат, НАДН – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид, ФАДН<sub>2</sub> – восстановленный флавинадениндинуклеотид, CPT – carnitine palmitoyltransferase (карнитин пальмитоилтрансфераза), Cr – creatine (креатин), ETC – electron transport chain (цепь переноса электронов), GLUT – glucose transporter (транспортер глюкозы), MPC – mitochondrial pyruvate carrier (митохондриальный переносчик пирувата), PCr – phosphocreatine (креатинфосфорная кислота), PDH – pyruvate dehydrogenase (пируватдегидрогеназа), PDK – pyruvate dehydrogenase kinase (киназа пируватдегидрогеназы).

тате ингибирования КППТ-1 (пергексиллин, этомоксир, оксфеницин и мельдоний) и КППТ-2 (только мельдоний) – ферментов, ответственных за перенос через мембрану митохондрий длинноцепочечных ЖК и образование ДцАц, можно с большой долей уверенности говорить о найденном недостающем раннее звене в комплексной терапевтической стратегии профилактики и лечения ЛК и ее осложнений.

Действительно, для большинства представителей данной группы, широко применяющихся в реальной клинической

практике в США, Австралии и Канаде, в проведенных исследованиях было показано улучшение сократительной функции миокарда и увеличение фракции выброса ЛЖ как в состоянии покоя, так и при максимальной нагрузке. Также среди достоверных положительных результатов было отмечено улучшение миокардиального метаболизма, уменьшение симптомов и снижение класса СН [25].

Учитывая, что в данную группу регуляторов миокардиального метаболизма входят несколько препаратов с одинаковым меха-

низмом действия, но лишь один среди них — мельдоний, обладая всеми преимуществами группы, за счет ингибирования КППТ-1 оказывает также дополнительные благоприятные терапевтические эффекты, в том числе характерные для препаратов второй группы, на нем следует остановиться подробнее.

Мельдоний (оригинальный препарат Милдронат) был разработан в середине 1970-х годов в Институте органического синтеза Академии наук Латвийской ССР группой ученых во главе с профессором И. Калвиньшем, а в 1984 г. препарат также был запатентован в США. На сегодняшний день в Российской Федерации мельдоний включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в качестве препарата для лечения заболеваний сердца [26].

Милдронат является конкурентным ингибитором  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы — фермента, превращающего эндогенный  $\gamma$ -бутиробетаин в карнитин. Милдронат также снижает абсорбцию карнитина из пищевых продуктов в тонкой кишке благодаря конкурентному воздействию на специфический белок-транспортер OCTN2. Таким образом, в основе фармакологического действия препарата лежит уменьшение содержания свободного карнитина в плазме и органах и снижение карнитинзависимого  $\beta$ -окисления ЖК через ингибирование ферментов КППТ-1 и КППТ-2, что делает его более универсальным и эффективным препаратом в регуляции субстратного метаболизма миокарда (см. рис. 3) [27].

Таким образом, под действием Милдроната происходит, с одной стороны, выраженное ограничение транспорта активированных форм ЖК через мембраны митохондрий и предотвращается их чрезмерное накопление и развитие кардиального стеатоза и ЛК, а с другой — существенное снижение интенсивности  $\beta$ -окисления ЖК, т.е. Милдронат объединяет в своем механизме действия все терапевтические эффекты других представителей первой и

второй групп. Поэтому в ответ на подобное изменение метаболических процессов под действием Милдроната предотвращается токсическое повреждение кардиомиоцитов и сохраняется возможность транспорта аденозинтрифосфата из митохондрий к другим клеточным органеллам, а также активизируется гликолиз, в процессе которого для производства энергии требуется гораздо меньше кислорода.

Терапия Милдронатом приводит к существенному снижению концентрации карнитина, что способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза и предупреждает накопление в кардиомиоцитах токсичных промежуточных продуктов  $\beta$ -окисления ЖК и ДцАц, т.е. развитие ЛК [28]. Также на моделях животных с измененным углеводным метаболизмом было показано, что Милдронат снижает концентрацию инсулина в плазме и повышает активность рецепторов PPAR- $\alpha$  (рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором,  $\alpha$ ) кардиальной и печеночной локализации [28]. Активация Милдронатом PPAR- $\alpha$  в контексте развития и прогрессирования ЛК может быть весьма полезным свойством с двумя значительными преимуществами: во-первых, это обеспечение постоянной поддержки метаболической потребности кардиомиоцитов, а во-вторых, это дополнительный вклад в предотвращение накопления токсичных липидных побочных продуктов, которые могут быть вредными для кардиомиоцитов и приводят к дальнейшему развитию кардиального стеатоза.

Исходя из вышеизложенного, один препарат Милдронат реализует терапевтические эффекты сразу нескольких групп регуляторов субстратного метаболизма миокарда благодаря своему уникальному механизму действия, предупреждая развитие многих метаболических нарушений на ранних этапах. Однако это далеко не все терапевтические возможности Милдроната, поскольку параллельно с антиишемическим и

противотоксическим эффектами, уже описанными нами, осуществляется еще целый спектр полезных эффектов препарата.

Вслед за уменьшением концентрации карнитина (синтеза и всасывания) происходит усиленное образование его предшественника в организме —  $\gamma$ -бутиробетаина. Последний начинает интенсивно индуцировать производство оксида азота — одного из наиболее эффективных эндогенных антиоксидантов и эндотелиопротекторов, за счет чего становятся возможными такие эффекты Милдроната, как улучшение микроциркуляции, снижение периферического сосудистого сопротивления, уменьшение вызванных норадреналином или ангиотензином II спазмов кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов. Благодаря этому комплексу терапевтических эффектов Милдронат оказывает селективное действие на зону ишемии, не влияя на незатронутые ишемией участки, т.е. не вызывает эффект обкрадывания [29].

В различных клинических ситуациях, особенно при ХСН, эти защитные механизмы, запускаемые Милдронатом, повышают сократимость миокарда, обеспечивают увеличение толерантности к физической нагрузке, снижают функциональный класс СН и урежают частоту приступов стенокардии, что может способствовать повышению качества жизни больных [29–39].

С целью уточнения всех достоверных клинических преимуществ препарата Милдронат у пациентов с СН был предпринят библиографический поиск в базах данных pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, elibrary.ru, Центральной научной медицинской библиотеки и Российской государственной библиотеки. Найденные публикации оценивали, используя такие показатели, как **уровень достоверности доказательств (УДД)** и **уровень убедительности рекомендаций (УУР)**, в соответствии с требованиями оценочных шкал приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 103Н от 22.02.2019 г. В результате этого

поиска и обработки данных удалось сделать следующие выводы:

- у пациентов с ХСН при включении в базисную терапию основного заболевания препарата Милдронат в дозе 500–1500 мг/сут на протяжении от 4 нед до 3 мес происходит достоверное повышение толерантности к физической нагрузке, препарат способствует нормализации показателей гемодинамики и параметров электрокардиографии и эхокардиографии, а также повышает качество жизни пациентов (УДД 2, УУР А);
- Милдронат улучшает периферический кровоток и внутрисердечную гемодинамику у пациентов с ХСН (УДД 2, УУР В);
- препарат снижает интенсивность перекисного окисления липидов и проявления окислительного стресса, благоприятно влияет на липидный обмен (УДД 2, УУР С).

Высокий профиль безопасности Милдроната также был продемонстрирован в ряде клинических исследований [28–39]. Таким образом, эффективность и безопасность применения Милдроната в терапии ХСН подтверждены результатами многочисленных клинических исследований. Научные оценки эффективности и безопасности, которые были даны независимо друг от друга авторами исследований из разных стран, согласованны и свидетельствуют о целесообразности использования препарата в составе комплексной терапии ХСН, в том числе у пациентов с ИР, ожирением и СД2. Перспективы и возможность применения Милдроната для профилактики и лечения ЛК могут обсуждаться, но потенциальный механизм действия и клинические преимущества препарата говорят о его благоприятных эффектах, направленных на основные патогенетические дефекты в развитии ЛК.

## Заключение

Распространенность заболеваний, патогенетически объединенных с ИР, таких



как ожирение, МС и СД2, продолжает увеличиваться во всем мире. Также увеличивается распространенность ССЗ, включая СНсФВ, морфологическими субстратами которой могут являться кардиальный стеатоз и ЛК. Таким образом, лучшее понимание молекулярных механизмов ЛК приобретает всё большее значение в современной клинической практике.

Способность управлять сердечным метаболизмом — многообещающая терапевтическая цель, которая требует приложения усилий не только для изучения патофизиологических особенностей регулирования субстратного метаболизма миокарда, но и чтобы иметь возможность трактовать в новом свете эффекты уже хорошо зарекомендовавших себя в терапии ССЗ препаратов. Хорошим примером подобного сочетания проверенного временем клинического эффекта в лечении ССЗ, таких как ИБС и СН, и наличия механизма действия, который направлен на ключевые метаболиче-

ские нарушения, можно считать препарат Милдронат.

Следует напомнить также о рекомендованных дозах и курсах препарата Милдронат при ССЗ: в стадии декомпенсации Милдронат назначают по 0,5–1,0 г (5–10 мл) внутривенно ежедневно в течение 10 дней, далее переходят на пероральный прием по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 4–6 нед, возможен и более длительный прием, до 1 года. Для курсовой профилактики прогрессирования ССЗ в фазе компенсации препарат рекомендуется вводить по 0,5 г (5 мл) внутривенно 1 раз в день в течение 10 дней, затем по 0,5–1,0 г внутрь. Общий курс лечения составляет 4–6 нед, пациентам с ССЗ рекомендуется проводить до 3 курсов в год. Можно также применять для курсовой профилактики только таблетированную форму по 0,5 г дважды в день в течение не менее 6 нед, также 3 курса в год.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте  
[www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

## Clinical and Pathogenetic Features of Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Insulin Resistance, Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus

V.N. Shishkova and A.I. Martynov

The article discusses modern pathogenetic aspects of the development of cardiomyopathy in patients with the most common clinical conditions: obesity, type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. The authors provide detailed description of changes in intracellular metabolism and assess the possibility of correcting these conditions, including therapeutic effects of Mildronate.

*Key words:* cardiomyopathy, heart failure, obesity, diabetes mellitus, Mildronate.

# Митохондриальный метаболизм как важная терапевтическая мишень в терапии пациента с сердечной недостаточностью

✉ В.Н. Шишкова

*Отдел профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений  
ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии  
и профилактической медицины” Минздрава России, Москва*

Несмотря на значительный прогресс в разработке современных подходов к терапии сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность сердечной недостаточности (СН) продолжает неуклонно возрастать, что делает ее не только глобальной медицинской, но и социально-экономической проблемой. Развитие СН сопровождается метаболическим ремоделированием, которое в основном происходит в митохондриях кардиомиоцитов. Несмотря на то что СН является состоянием энергетического дефицита, роль митохондрий в патофизиологии СН до конца не определена и может выходить за рамки только энергетических аспектов. Изменения в окислении субстрата, сочетающиеся с нарушениями в цикле трикарбоновых кислот и дыхательной цепи, стали ключевыми в регуляции энергетического гомеостаза миокарда наряду с окислительным стрессом и воспалением. В настоящем обзоре представлены основные структурные и метаболические изменения в митохондриях, связанные с их влиянием на патофизиологию СН. Основываясь на современных знаниях, предложены и обсуждены потенциальные подходы к улучшению состояния сердечной функции с применением модуляторов метаболической функции митохондрий. Представлено обсуждение данных вопросов относительно мельдония, дана оценка различным вариантам его клинического применения.

*Ключевые слова:* митохондрии, метаболизм, сердечная недостаточность, лечение, мельдоний.

**Сердечная недостаточность (СН)** – это состояние, при котором функция сердца недостаточна для удовлетворения потребности всего организма человека в кислороде. Часто СН представляет собой не первичное самостоятельное заболевание сердца, а конечную стадию многих **сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)**, таких как **ишемическая болезнь сердца (ИБС)**, артериальная гипертензия, кардиомиопатии, заболевания клапанов сердца или их сочетание и т.д. [1]. Согласно эпидемиологическим данным, в 2017 г. более 64 млн. пациентов во всем

мире страдали СН [2]. В развитых странах СН является наиболее частым диагнозом у госпитализированных пациентов старше 65 лет [3]. Ожидается, что распространенность СН увеличится на 25% в течение ближайших 20 лет, что связано со старением населения и с улучшением методов терапии как острых сердечно-сосудистых событий, так и хронических ССЗ [4]. Важно подчеркнуть, что в текущий момент, несмотря на все достижения в медицинской науке, 10-летняя выживаемость при СН составляет всего 35%, а прогноз СН сопоставим с прогнозом большинства онкологических заболеваний [5, 6]. Таким образом,

*Контактная информация:* Шишкова Вероника Николаевна, veronika-1306@mail.ru

СН в настоящее время остается глобальной медицинской и социально-экономической проблемой.

Исходя из клинического течения, принято различать острую и хроническую СН. Острая СН часто проявляется быстрым началом и нарастанием клинической симптоматики. Напротив, хроническая СН — постоянно прогрессирующее состояние, которое развивается в течение длительного времени и, как правило, включает структурное ремоделирование миокарда. В зависимости от величины **фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) СН** разделяют на **СН с низкой (<40%) ФВ ЛЖ (СНнФВ)**, **СН с промежуточной (41–49%) ФВ ЛЖ** и **СН с сохраненной (>50%) ФВ ЛЖ (СНсФВ)** [1]. Следует отметить, что ранние исследования были сосредоточены на хронической СН исключительно со сниженной ФВ ЛЖ, поэтому долгое время механизмы развития СНсФВ оставались малоизученными.

За последние 3 десятилетия были сделаны значимые открытия в области аппаратной и фармакологической терапии СН. Современные методы лечения СНнФВ в основном сосредоточены на ингибировании нейрогормональной активности и уменьшении задержки жидкости в организме человека, однако смертность и заболеваемость остаются недопустимо высокими. Кроме того, на сегодняшний день существуют очень ограниченные возможности лечения СНсФВ, которая в настоящее время демонстрирует высокий рост распространенности [1, 7]. Таким образом, для прогресса в борьбе с СН необходимы подходы, выходящие за рамки существующих терапевтических концепций, для которых потребуется понимание более тонких механизмов энергорегуляции в миокарде.

Известно, что работа сердца требует большого количества **аденозинтрифосфата (АТФ)** как для сокращения, так и для расслабления. Поскольку резерв АТФ сердца ограничен, его функционирование напрямую зависит от эффективной работы митохондрий. Сердечная недостаточность

связана с нарушением энергообмена миокарда, характеризующимся снижением содержания АТФ, отношения фосфокреатин/АТФ и потока АТФ через креатинкиназу [8]. Поэтому нет ничего удивительного в том, что на первый план выходит митохондриальная дисфункция. В настоящем обзоре мы рассмотрим ключевые механизмы, способствующие митохондриальной дисфункции и дефициту энергии при СН. Ранее было показано, что метаболическое ремоделирование при СН также затрагивает биосинтетические и регуляторные пути [9]. Таким образом, митохондриальные изменения при СН также могут быть связаны с такими глобальными нарушениями, как окислительный стресс и воспаление.

### Снижение окисления субстратов для получения АТФ

Известно, что окисление **жирных кислот (ЖК)** в кардиомиоцитах обеспечивает синтез от 70 до 90% АТФ, в то время как оставшаяся часть АТФ образуется в результате окисления глюкозы, лактата, кетоновых тел и аминокислот. Было показано, что окисление ЖК претерпевает изменения в процессе развития СН: так, при компенсированной СН оно сохраняется или незначительно снижается, однако при прогрессировании СН и появлении клинических признаков систолической дисфункции окисление ЖК заметно снижается [10, 11]. Нарушения окисления ЖК в кардиомиоцитах связаны в том числе и с изменениями в активности регуляторных генов: например, имеются доказательства того, что гены ферментов  $\beta$ -окисления подавляются, что справедливо подчеркивает неэффективность применения блокатора фермента последнего этапа  $\beta$ -окисления — триметазидина [12]. Здоровое сердце почти не использует глюкозу для синтеза АТФ в нормальных условиях, но может повышать окисление глюкозы для поддержания энергоснабжения, когда окисление ЖК снижается, например при гипоксии [13]. Однако прогрессирование СН также изменяет и

утилизацию глюкозы. Так, в условиях эксперимента на биологических моделях было продемонстрировано, что окисление глюкозы имеет тенденцию к увеличению в начале развития СН, остается неизменным во время компенсированной гипертрофии и в конечном счете снижается при появлении систолической дисфункции [14]. Механизмы, способствующие нарушению окисления глюкозы при СН, многообразны. Несмотря на то что скорость поглощения глюкозы в гипертрофированном миокарде повышена, глюкоза всё чаще направляется в другие биосинтетические и регуляторные пути, такие как пентозофосфатный путь, синтез гексозамина и глицеролипидов [15].

### **Нарушение окислительного фосфорилирования**

При СН происходит снижение скорости окислительного фосфорилирования, которое было многократно продемонстрировано и на животных моделях инфаркта и СН, и у пациентов с СН [11, 16–18]. В то время как достаточное поступление ЖК, глюкозы и аминокислот имеет решающее значение для выработки АТФ, микроэлементы, включая коэнзим  $Q_{10}$ , цинк, медь, селен и железо, также могут оказывать влияние на функциональность дыхательных комплексов. Этот вопрос ранее уже обсуждался в других работах [19]. Интересен недавно опубликованный обзор N. Vomer et al., в котором демонстрируются доказательства того, что дефицит микронутриентов и вследствие этого снижение выработки энергии являются важными компонентами для понимания патофизиологии СН [20]. Обсудив все имеющиеся данные, опубликованные за последние десятилетия, авторы обзора показывают, что метаболические нарушения неоднократно ассоциировались с СН из-за прогрессирующей депривации миокардиального энергообмена. Таким образом, дефекты или дисфункция комплексов дыхательной цепи могут способствовать гипертрофическому ремоделированию и развитию СН [21].

### **Нарушение митохондриального биогенеза**

Одним из элементов поддержания энергетического статуса кардиомиоцитов является стабильный митохондриальный биогенез, который необходим для сохранения численности и целостности митохондрий. Данные, полученные у пациентов с ССЗ, в том числе с СН, продемонстрировали снижение количества митохондрий в миокарде желудочков, что свидетельствует о нарушении митохондриального биогенеза [22–24]. Этот процесс регулируется комплексом транскрипционных факторов, включая митохондриальный транскрипционный фактор А (TFAM), PGC-1 $\alpha$  и его гомолог PGC-1 $\beta$ , которые имеют перекрывающиеся мишени [25]. В соответствии с представлением о нарушении митохондриального биогенеза было показано снижение экспрессии PGC-1 $\alpha/\beta$  и TFAM в кардиомиоцитах биологических моделей с СН [17]. Таким образом, нарушение митохондриального биогенеза при СН может быть связано с нарушением передачи сразу всех сигналов, и PGC-1 $\alpha/\beta$  и TFAM потенциально способствуют прогрессированию сократительной дисфункции.

### **Измененная морфология и стабильность митохондрий**

Помимо снижения количества митохондрий в миокарде они могут характеризоваться структурными аномалиями при СН. Так, в биологических моделях – сердце крыс, погибших от СН, – была обнаружена выраженная дезорганизация митохондриальных крист [26]. У пациентов с СНнФВ и СНсФВ А.Н. Chaanine et al. также обнаружили фрагментацию митохондрий и разрушение внутренней структуры с потерей митохондриальных гранул [22]. Таким образом, важно не столько нарушение митохондриального биогенеза, сколько изменение структуры и функции митохондрий.

## Нарушения в митохондриальной динамике

Слияние и деление митохондрий являются главными и наиболее важными динамическими процессами, управляющими структурой всей митохондриальной сети. Они взаимодействуют друг с другом, чтобы адаптировать глобальную митохондриальную активность к метаболическим потребностям, и, следовательно, оказывают большое влияние на клеточную энергетику и жизнеспособность миокарда [27]. Накапливаются данные, свидетельствующие об участии митохондриальной динамики в патофизиологии СН [28]. Так, H.N. Sabbah сообщил о последовательном снижении регуляции белков, связанных со слиянием митохондрий, таких как Mfn2 (митофузин-2), в образцах миокарда желудочков пациентов с СН [29]. Важно отметить, что у биологических моделей, лишенных регуляторов слияния митохондрий, наблюдалось увеличение синтеза активных форм кислорода, снижение числа копий митохондриальной ДНК и развитие более тяжелой гипертрофии желудочков и систолической дисфункции [30, 31].

Глобальным последствием митохондриальной дисфункции является истощение энергии, что иллюстрируют данные о снижении доступности АТФ миокарда при прогрессирующей СН [9]. Механизмы, приводящие к истощению АТФ, многообразны, но, несомненно, включают в себя множественные нарушения митохондриального метаболизма, регуляции биогенеза и динамики митохондрий. Основываясь на полученных данных, можно приступить к обсуждению терапевтических возможностей метаболических препаратов, нацеленных на улучшение функций митохондрий кардиомиоцитов, которые могут быть перспективными при разработке эффективных стратегий медикаментозного лечения СН.

Таким перспективным лекарственным средством в коррекции метаболических нарушений может быть мельдоний

(Милдронат) – парциальный блокатор окисления свободных ЖК в митохондриях (partial fatty and oxidation inhibitors), часто применяемый в комбинированной терапии СН и ИБС и входящий в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Мельдоний (3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионат), являясь структурным аналогом  $\gamma$ -бутиробетаина, обратимо ингибирует фермент  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазу, снижая эндогенный синтез карнитина, а также ингибирует реабсорбцию карнитина из мочи, осуществляемую белком OCTN 2 (organic carnitine cation transporter 2). Всё это приводит к уменьшению транспорта ЖК в митохондрии, переключая метаболизм сердца с окисления ЖК на гликолиз, что энергетически более выгодно в условиях гипоксии и ишемии [32]. Следует отметить, что под действием мельдония происходит выраженное ограничение транспорта преимущественно длинноцепочечных ЖК в митохондрии, что предотвращает чрезмерное накопление токсичных липидных метаболитов, приводящих к развитию кардиального стеатоза и **липотоксической кардиомиопатии** (ЛК), но сохраняет возможность окисления короткоцепочечных ЖК [33]. Наиболее часто на начальных этапах развития ЛК в клинической картине наблюдается развитие гипертрофии и субклинических признаков диастолической дисфункции миокарда, а у пациентов с ЛК чаще развивается СНсФВ. Если принять во внимание, что у большинства пациентов с СНсФВ есть по крайней мере одно из следующих сопутствующих заболеваний: ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа или дислипидемия, – это позволяет предположить, что именно ЛК может играть у них важную роль в развитии СНсФВ [1]. Было показано, что мельдоний снижает концентрацию глюкозы и инсулина в плазме, а также повышает активность PPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptors  $\alpha$  – рецепто-

Гены, кодирующие белки, которые отвечают за митохондриальные процессы

Функции белков, кодируемых генами	Гены
Митохондриальный биогенез	<i>Nrf2</i> (nuclear factor-2 erythroid related factor-2) <i>Cox1</i> (cytochrome c oxidase 1) <i>Nrf1</i> (nuclear respiratory factor 1) <i>TFAM</i> (transcription factor A, mitochondrial)
Митофагия	<i>p61</i> <i>Pink1</i> (PTEN-induced kinase 1) <i>Nrf2</i> (nuclear respiratory factor 2)
Деление	<i>Fis1</i> (fission, mitochondrial 1)
Слияние митохондрий	<i>Mfn1</i> (mitofusin 1) <i>Mfn2</i> (mitofusin 2)

ры, активируемые пероксисомным пролифератором,  $\alpha$ ) кардиальной и печеночной локализации, что в контексте развития и прогрессирования ЛК может быть весьма полезным свойством с двумя значительными преимуществами: во-первых, обеспечение постоянной поддержки метаболической потребности кардиомиоцитов, а во-вторых, дополнительный вклад в предотвращение накопления токсичных липидных побочных продуктов, которые могут быть вредными для кардиомиоцитов и приводят к дальнейшему развитию кардиального стеатоза и СНсФВ [33].

Безусловно важным патогенетическим аспектом для мельдония является доказанная способность сохранять функцию митохондрий во время реперфузии ишемизированного миокарда [34].

Значительным открытием последних лет стало получение доказательств улучшения состояния митохондриальной функции и усиления энергетического потенциала клеток на фоне 3-месячного применения мельдония. Было проведено подробное изучение влияния мельдония на экспрессию генов, кодирующих белки, которые отвечают за процессы митохондриального биогенеза, митофагии, деления и слияния митохондрий, а также их биоэнергетические параметры (таблица) [35].

## Влияние мельдония на митохондриальный биогенез и митофагию

Было продемонстрировано, что введение мельдония в течение 3 мес не изменяло уровень экспрессии генов биогенеза и митофагии – *Nrf1*, *p62* и *TFAM*, но снижало уровень экспрессии *Nrf2*, также наблюдалось приблизительно 2-кратное увеличение уровня экспрессии гена *Pink1*, ответственного за митофагию.

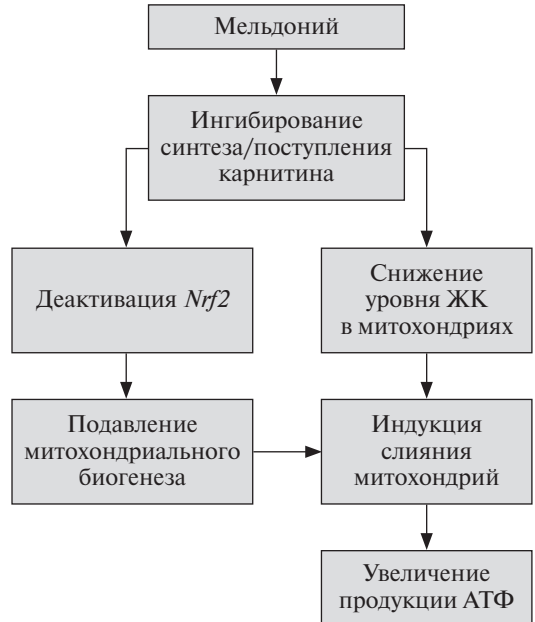
## Влияние мельдония на митохондриальную динамику

Слияние и деление митохондрий являются противоположными друг другу процессами, а в клетках необходим баланс между ними, который способствует сохранению морфологии и функциональности митохондрий, а также их быстрой адаптации к изменениям условий окружающей среды. Было показано, что экспрессия гена деления *Fis1* снижалась примерно в 2 раза ( $p < 0,05$ ) у животных, получавших мельдоний в течение 3 мес. Уровень экспрессии гена слияния *Mfn1* не изменился, но при этом наблюдалось значимое увеличение экспрессии гена слияния митохондрий *Mfn2* более чем в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Учитывая, что митохондриальная динамика при СН не сбалансирована и характеризуется, с одной стороны, снижением слияния, а с другой – повышением активности деления, сдвиг от деления в сторону слияния на фоне приема мельдония способствует образованию взаимосвязанных митохондрий, что является закономерным компенсаторным ответом и сопровождается более высоким сопряжением мембранных электрохимических процессов с повышением синтеза АТФ [36]. При этом следует отметить, что после окончания курсового введения мельдония уровень экспрессии генов, ответственных за слияние и деление, возвращается к исходному. Результаты исследования показывают, что ограничение транспорта ЖК в митохондрии под дей-

ствием мельдония приводит к активации процессов слияния митохондрий, о чем свидетельствует увеличение экспрессии гена *Mfn2* и снижение экспрессии гена *Fis1*, способствующие поддержанию нормальной работоспособности митохондрий и сохранению их морфологии в различных кризисных ситуациях, например при ишемии [37, 38].

Активация процессов слияния митохондрий под действием мельдония, как было показано ранее, также ассоциирована со снижением уровня окислительного стресса, что связано со снижением продукции активных радикалов [39]. Таким образом, прием мельдония вызывает снижение экспрессии гена *Nrf2*, вероятно, из-за снижения уровня карнитина, который является активатором данного транскрипционного фактора. Однако это не только не сказывается негативным образом на биоэнергетических параметрах митохондрий, а, наоборот, активирует процессы слияния митохондрий (рисунок), что приводит глобально к улучшению энергетического потенциала клеток. Полученные экспериментальные данные помогают пролить свет на ранее неизвестные механизмы благоприятного действия и вместе с тем новые возможности клинического применения мельдония у пациентов с митохондриальной дисфункцией, что находит подтверждение в клинических исследованиях последних лет. Так, было установлено значимое благоприятное влияние комбинированной терапии с включением мельдония на клинико-функциональные параметры сердца и легких, показатели качества жизни у пациентов с хронической СН в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, представляющих тяжелый клинический вариант гипоксически-ишемических нарушений, иллюстрирующих течение митохондриальной дисфункции у коморбидных пациентов [40].

Актуальными стали новые данные о положительном влиянии мельдония на митохондриальную функцию кардиомиоцитов



Модель влияния мельдония на улучшение митохондриальной функции.

и предотвращения развития дисфункции правого и левого желудочков в эксперименте на животных. Это исследование было проведено с целью оценки влияния мельдония на экспериментально вызванную дисфункцию миокарда, которая имитирует сердечно-сосудистые осложнения при COVID-19, ставшие наиболее частой причиной гибели коморбидных пациентов. Лечение мельдонием в данном исследовании предотвратило снижение ФВ ЛЖ, а уменьшение окисления ЖК в митохондриях с сопутствующим повышением метаболизма пирувата было отмечено в кардиомиоцитах лабораторных животных с недостаточностью сокращения как правого желудочка, так и ЛЖ. Терапия мельдонием в обоих вариантах СН восстановила биоэнергетический потенциал митохондрий. Авторы пришли к выводу, что лечение мельдонием предотвращает развитие систолической дисфункции миокарда за счет улучшения состояния митохондриальной функции, которая патогенетически схожа с развитием сердечно-сосудистых ослож-

нений у пациентов с COVID-19 [41]. Экспериментальные данные также нашли подтверждение в клинической практике, продемонстрировав повышение эффективности терапии пациентов с хронической СН в сочетании с коронавирусной инфекцией, осложнившейся пневмонией, на фоне добавления к базовому лечению препарата Милдронат в дозе 1000 мг/сут [42].

Необходимо помнить, что мельдоний (Милдронат) обладает спектром дополнительных благоприятных эффектов. Вслед за уменьшением концентрации карнитина происходит увеличение синтеза его предшественника –  $\gamma$ -бутиробетайна, обладающего свойствами индуктора оксида азота, наиболее эффективного из эндогенных антиоксидантов и эндотелиопротекторов [32]. Благодаря этому реализуются такие положительные эффекты мельдония, как улучшение микроциркуляции, снижение периферического сосудистого сопротивления, уменьшение вызванных норадреналином или ангиотензином II спазмов кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов [33, 42, 43].

Таким образом, благодаря комплексу терапевтических эффектов мельдоний оказывает оптимальное положительное

воздействие на миокард. В проведенных клинических исследованиях у пациентов с ИБС и СН, в том числе коморбидных, на фоне ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета, заболеваний легочной системы терапия мельдонием способствовала повышению сократимости миокарда, увеличению толерантности к физической нагрузке, снижению функционального класса СН, урежению частоты приступов стенокардии, улучшению показателей липидного и углеводного обмена, повышению качества жизни пациентов [44–51]. Во всех проведенных исследованиях продемонстрирован высокий профиль безопасности мельдония. Полученные в настоящее время данные о положительном влиянии мельдония на митохондриальную функцию, способствующую увеличению энергетического потенциала клетки и уменьшающую выраженность окислительного стресса, расширяют наши представления о его терапевтических возможностях, нацеленных на улучшение функции миокарда у пациентов с СН и коморбидными состояниями.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

## Mitochondrial Metabolism as the Key Therapeutic Target in the Treatment of Patients with Heart Failure

V.N. Shishkova

Despite the large progress in the elaboration of modern approaches for treatment of cardiovascular diseases, the incidence of heart failure (HF) is still sustainably rising, making it both global medical and socioeconomic problems. The development of HF is accompanied by metabolic remodeling, mainly occurring in mitochondria of cardiomyocytes. Although HF is a condition of energy deficiency, the role of mitochondria in the pathophysiology of HF is not fully understood and can go beyond the scope of solely energetic aspects. Changes in substrate oxidation, accompanied by disturbances in tricarboxylic acid cycle and respiratory chain, became crucial for the regulation of energy homeostasis in myocardium along with the oxidative stress and inflammation. In this review the main structural and metabolic changes in mitochondria are presented, associated with their influence on the pathophysiology of HF. Referring to the modern ideas, the potential approaches to the improvement of cardiac function are proposed and discussed, using the modulators of mitochondrial metabolic function. Here, we discuss these problems in the context of meldonium and various options for its clinical application are evaluated.

*Key words:* mitochondria, metabolism, heart failure, treatment, meldonium.



## Возможности метаболической терапии при атеросклерозе

✉ М.Р. Кузнецов<sup>1</sup>, А.О. Вирганский<sup>1</sup>, И.В. Косых<sup>2</sup>, С.М. Юмин<sup>1</sup>, Н.В. Куницын<sup>1</sup>,  
П.Ю. Голосницкий<sup>2</sup>, В.Ф. Кузнецова<sup>1</sup>, В.Ю. Толстихин<sup>3</sup>,  
Л.А. Магнитский<sup>1</sup>, Г.Т. Мнацаканян<sup>2</sup>, А.С. Фукалов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра факультетской хирургии № 1 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Кафедра факультетской хирургии № 2 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>3</sup> Кафедра и клиника хирургических болезней Лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

В работе представлен анализ комплексного лечения атеросклероза вне зависимости от конкретного органа-мишени. Показано, что помимо проведения реваскуляризации (хирургической, эндоваскулярной и с использованием препаратов, улучшающих реологические свойства крови) необходимо применение метаболической терапии, направленной непосредственно на поврежденные ишемией клеточные структуры. Подробно разбираются различные метаболические препараты, применяемые при хронической и острой ишемии того или иного органа. Доказана важность использования не столько топического медикаментозного лечения пораженного органа, сколько комплексной метаболической терапии, обладающей плейотропным механизмом действия.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сосудисто-мозговая недостаточность, хроническая абдоминальная ишемия, хроническая артериальная недостаточность конечностей, метаболическая терапия, антиоксидантная терапия, Актовегин.

Атеросклероз представляет собой системное заболевание, затрагивающее различные органы человеческого организма, и проявляется поражением практически всех активно функционирующих артерий: коронарных, церебральных, почечных, висцеральных, аорты и артерий нижних конечностей. В целом заболевания сердечно-сосудистой системы остаются основной причиной смерти населения развитых стран мира. В частности, по данным Росстата, лишь в 2009 г. в России от различных сосудистых заболеваний умерло почти 1 млн. населения страны (956 273 человека) [13]. Частное проявление атеросклероза может отличаться лишь органом-мишенью и в связи с этим клинической картиной заболевания, зависящей от преимуществен-

ной локализации патологического процесса. Однако часто наблюдается мультифокальный характер атеросклеротического поражения, что диктует необходимость комплексной диагностики и лечения таких пациентов.

Принято считать, что заболеванию в большей степени подвержены лица старше 50 лет, однако в последние годы отмечается заметная тенденция к выявлению этой патологии и у пациентов более молодого возраста. В основе развития атеросклероза лежат следующие наиболее значимые факторы риска, степень влияния которых может быть различной:

- мужской пол;
- курение табака;
- артериальная гипертензия;
- нарушения липидного обмена (дислипотеинемия);
- нарушения углеводного обмена.

**Контактная информация:** Кузнецов Максим Робертович, e-mail: mrkuznetsov@mail.ru

Лечение пациентов с атеросклерозом различной локализации включает мероприятия, направленные на стабилизацию атеросклеротического процесса и восстановление (часто речь идет только об улучшении) артериального кровоснабжения пораженного органа.

Для торможения атерогенеза основные лечебные воздействия должны быть направлены на устранение факторов риска развития атеросклероза, а именно на коррекцию артериальной гипертензии, нарушений липидного и углеводного обмена, устранение никотиновой зависимости. Только при соблюдении этих принципов можно рассчитывать на эффективность проводимой сосудистой терапии.

Мероприятия по улучшению артериального кровоснабжения того или иного органа могут включать хирургические или консервативные методы, что зависит от локализации и протяженности поражения и степени ишемии. В основе хирургических методов лечения лежат как открытые (шунтирующие и протезирующие, эндартерэктомия), так и эндоваскулярные (ангиопластика и стентирование артерий) реваскуляризирующие операции. Однако в большом количестве случаев хирургические манипуляции не выполняются и большим проводится консервативная терапия. Это может быть связано с высоким риском оперативного вмешательства, техническими сложностями или невозможностью его проведения, наличием тяжелой сопутствующей патологии. Кроме того, даже успешно выполненная хирургическая операция не отменяет проведения в последующем консервативных мероприятий, которые, как правило, назначаются на неопределенно длительный срок, а часто пожизненно.

Обычно базовая консервативная терапия представлена препаратами, улучшающими реологические свойства крови и плазмы, что способствует лучшей доставке кислорода и питательных веществ к различным органам и тканям, а также лежит в основе профилактики тромботических осложнений и развития острой ишемии органа как после хирургического лечения, так и

без него [9]. Также используются препараты, уменьшающие нагрузку на ишемизированный орган, снижающие риск развития острых состояний и внезапной смерти (например, нитраты,  $\beta$ -блокаторы и антагонисты кальция в кардиологии) [17].

Помимо этого в различных направлениях медицины всё чаще прибегают к метаболической терапии, направленной непосредственно на пораженные вследствие хронической ишемии клетки. Это касается и кардиомиоцитов, и тканей головного мозга, и поперечнополосатой мускулатуры, и органов пищеварения, почек и др. Связано это с тем, что длительно существующая ишемия органа, возникающая вследствие нарушения его кровоснабжения на фоне окклюзионно-стенотических атеросклеротических поражений артерий, приводит к нарушению его основных функций. Это не зависит от органа-мишени атеросклероза.

Если речь идет о миокарде, то это проявляется гипотрофией кардиомиоцитов, снижением насосной функции сердца, поражением проводящей системы с развитием аритмий и т.д. [1]. Поражение почечных артерий приводит к стойкой артериальной гипертензии, нарушению фильтрационной функции почек. Патология непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты (чревного ствола, верхней и нижней брыжеечных артерий) вызывает развитие хронической абдоминальной ишемии с клинической картиной болевого синдрома, нарушения функций органов пищеварения (переваривания и всасывания пищи, моторики), появление эрозивно-язвенных поражений полых органов, прогрессирующее похудание и др. [8]. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных и интракраниальных артерий приводит к снижению активности головного мозга с развитием когнитивных расстройств, деменции, нарушению функций органов чувств (слуха, зрения), ишемическому поражению подкорковых структур и вертебробазилярной области, диффузному поражению белого вещества (лейкоареозу) [22, 33].

Дополнительным доказательством возникновения при атеросклерозе поражений

клеточных структур могут служить результаты проведенных нами морфологических и биохимических исследований, материал для которых был получен путем пункционной биопсии икроножных мышц у пациентов, страдающих ишемией нижних конечностей различной степени тяжести. Было установлено, что при длительно существующей хронической ишемии происходит морфологическая перестройка поперечнополосатой мускулатуры в виде гипотрофии, редукции капилляров, уменьшения количества митохондрий и смещения их дальше от наружной мембраны клетки, ближе к ядру. Наблюдается изменение метаболизма клеток с аэробного на анаэробный обмен, уменьшается продукция белков, стимулирующих неоангиогенез, и увеличивается выработка субстанций, запускающих апоптоз.

Полученные нами данные во многом можно экстраполировать и на другие органы-мишени атеросклероза. Возникающие патологические изменения в тканях при длительно существующей хронической ишемии часто не регрессируют в течение длительного времени, а во многих случаях остаются пожизненно при применении лечебных мероприятий, направленных лишь на восстановление кровоснабжения пораженного органа.

Кроме того, окклюзионно-стенотические поражения артерий любой локализации могут осложнить течение заболевания развитием острой ишемии органа (инфаркт, инсульт, гангрена конечности, кишки и др.), а клетки, находящиеся в “подавленном” состоянии на фоне хронической ишемии и стимулированного апоптоза, гибнут в большем количестве, что проявляется развитием более крупного очага поражения органа. Восстановление (улучшение) кровообращения органа с помощью хирургических или консервативных мероприятий обычно приводит к развитию постишемического реперфузионного синдрома, оказывающего повреждающее действие на ткани тем в большей степени, чем тяжелее и длительнее была предшествующая хроническая ишемия.

В связи с изложенным можно сделать вывод о необходимости добавления в схему терапевтических мероприятий при лечении пациентов, страдающих атеросклерозом различной локализации, метаболических препаратов, напрямую воздействующих на измененные клеточные структуры и способствующих восстановлению нарушенных функций органов. В настоящее время существует несколько видов таких метаболических препаратов. Большинство из них используется топически для лечения одного конкретного органа в той или иной области медицины. В основном указанные лекарственные средства применяются в кардиологии, как для лечения стабильной стенокардии, так и в комплексной терапии острых состояний.

Наиболее изученными метаболическими препаратами, применяемыми в кардиологии, являются так называемые р-FOX-ингибиторы (partial fatty acid oxidation inhibitors). В основе механизма действия относящихся к ним триметазидина (предуктал, депренорм) и мельдония (кардионат, милдронат) лежит принцип увеличения в кардиомиоцитах доли менее затратного гликолиза по сравнению с более энергозатратным окислением жирных кислот. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, триметазидин и мельдоний показаны на любом этапе стабильной ишемической болезни сердца для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов ( $\beta$ -адреноблокаторов, нитратов или антагонистов кальция), а также в качестве альтернативы им при их непереносимости или противопоказаниях к применению [5]. Добавление указанных метаболических препаратов к базисной антиангинальной терапии у больных ишемической болезнью сердца приводит к статистически значимому увеличению переносимости физических нагрузок, достоверному снижению частоты ангинозных приступов и уменьшению потребности в нитроглицерине, снижению функционального класса стенокардии [4, 11, 16, 19, 26, 27].

Отечественные препараты эмоксипин и мексикор представляют собой группу производных 3-оксипиридина и подобно вышеописанным триметазидину и мельдонию изменяют метаболизм в кардиомиоцитах с окисления жирных кислот на окисление глюкозы [12, 21]. Кроме того, ряд авторов высказываются об имеющейся у этих препаратов антиоксидантной активности [6].

Именно антиоксидантные возможности некоторых препаратов легли в основу метаболической терапии при сосудисто-мозговой недостаточности. Это обусловлено высокой опасностью развития оксидантного стресса в центральной нервной системе в связи со значительной интенсивностью окислительного метаболизма мозга, утилизирующего до 50% всего потребляемого кислорода. Дополнительным фактором развития оксидантного стресса в ткани мозга является высокое содержание липидов (примерно 50% сухого вещества), ненасыщенные связи которых являются субстратом для **перекисного окисления липидов (ПОЛ)**, и аскорбата (в 100 раз больше, чем в периферической крови), участвующего в качестве прооксиданта в ферментативных процессах ПОЛ. Активность ферментативных антиоксидантных систем (каталазы, глутатионпероксидазы) в мозге значительно ниже, чем в других тканях, что еще больше повышает риск развития оксидантного стресса [10, 14, 32].

Известные к настоящему времени биологические и химически синтезированные антиоксиданты разделяются на водорастворимые и жирорастворимые. Жирорастворимые антиоксиданты начинают действовать через 18–24 ч после введения, водорастворимые — непосредственно после введения.

Среди жирорастворимых антиоксидантов наиболее известен  $\alpha$ -токоферол, который, взаимодействуя с гидроксильным радикалом ОН, оказывает подавляющее действие на синглетный кислород.

Среди водорастворимых антиоксидантов наиболее известным является глутатион, играющий ключевую роль в защите клеток от активных форм кислорода. Вто-

рой по значимости среди водорастворимых антиоксидантных систем является система аскорбиновой кислоты, играющей наиболее важную роль в антиоксидантной защите структур мозга. Наиболее адекватным синергистом и практически повсеместным спутником аскорбиновой кислоты является система физиологически активных фенольных соединений. Фенольный антиоксидант последнего поколения — препарат олифен, в молекуле которого представлено более 10 фенольных гидроксильных групп, способных обеспечить связывание большого числа свободных радикалов [3, 18].

В последние годы изучается действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющих собой универсальные внутриклеточные метаболиты. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других продуктов данного цикла — лактата, пирувата и цитрата, накапливающихся на ранних стадиях гипоксии [18].

Отечественным антиоксидантом на основе янтарной кислоты является мексидол. Имеются сообщения об определенной способности препарата к торможению процессов ПОЛ. Однако эти исследования проводились только в российских условиях и требуют клинического подтверждения.

Следующим шагом в области разработки антиоксидантов было создание препарата цитофлавин, который содержит вещества с антиоксидантным и антигипоксическим действием [2]. Это лекарственное средство представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов — рибофлавина-моноклеотида (витамин В<sub>2</sub>) и никотинамида (витамин РР) [7].

В последние годы активно изучается природный антиоксидант — тиоктовая ( $\alpha$ -липоевая) кислота. Терапевтическое действие  $\alpha$ -липоевой кислоты направлено в основном на энергетический обмен и снижение окислительного стресса.

Следует сказать, что развитие нарушений при ишемии определяется целой сово-

купностью патофизиологических событий, и для их устранения необходим интегрированный фармакологический подход, а не упрощенное однонаправленное воздействие. Плейотропный (мультифокальный) протективный эффект предполагает одновременное модулирующее влияние на разные повреждающие патологические механизмы (эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз, оксидантный стресс и многие другие). В противоположность этому молекулы, обладающие односторонним действием, способны влиять только на какой-либо один патофизиологический механизм.

Критериям плейотропности отвечает Актовегин, который относится к группе биологических препаратов и представляет собой безбелковый гемодиализат. Сложный и длительный (до 12 мес) процесс производства Актовегина включает два этапа ультрафильтрации, на которых используются фильтры для выделения молекул разного размера. Молекулярная масса конечного отфильтрованного продукта не превышает 5000 Да. Состав препарата был проверен с использованием самых современных аналитических методик, включая газовую хроматографию и высокоэффективную жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией. Данные количественных методов анализа возможных метаболитов показали, что Актовегин является комбинацией более чем из 200 биоактивных молекул [20, 35]. Препарат состоит в основном из субстанций с низкой молекулярной массой, включая аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, гексозы, эйкозаноиды, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат и инозитолфосфолигосахариды. Также обнаруживается небольшое количество ацилкарнитиннов, фосфолипидов, свободных жирных кислот, оксистеролов, простагландинов, окисленных полиненасыщенных жирных кислот, макроэлектролитов (Mg, Na, Ca, P, K) и микроэлементов (Si, Cu).

Обладая плейотропным механизмом действия, Актовегин влияет как на протективные (защитные), так и на репаративные (восстановительные) процессы. Он

защищает от гипоксического повреждения гепатоциты, кардиомиоциты, нейроны, уменьшает явления оксидантного стресса, являясь сильным антиоксидантом, поддерживает клеточный метаболизм при ишемических расстройствах, способен стимулировать иммунокомпетентные клетки, тормозит явления апоптоза [15]. Один из важнейших эффектов Актовегина — инсулиноподобное действие, поэтому его эффект значительно выражен у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [24].

В многочисленных исследованиях было установлено, что Актовегин влияет на процессы заживления ран путем стимуляции роста клеток, включая синтез коллагена и уменьшение дезинтегративных процессов в матриксе [36, 38]. Он также оказывает положительное регенеративное действие при лечении радиационных повреждений, нарушений кровообращения [23, 29, 30]. Был продемонстрирован нейропротективный эффект препарата на уровне не только центральной, но и периферической нервной системы [25, 28]. Актовегин положительно влияет на утилизацию глюкозы и кислорода, что приводит к усилению энергетического метаболизма всех тканей, в том числе головного мозга [37]. Показано, что инозитолфосфолигосахариды могут играть важную роль в регуляции инсулинозависимых энзимов [31, 34].

Антиишемическое действие Актовегина при ишемической болезни сердца осуществляется за счет перевода энергообмена клеток в сторону аэробного гликолиза и торможения  $\beta$ -окисления жирных кислот. Кардиопротективный эффект Актовегина обусловлен его способностью поддерживать физиологический уровень креатинфосфата (основного переносчика энергии внутри клетки) и аденозинтрифосфата в условиях ишемии, стабилизировать pH внутри клетки, уменьшать повреждение мембраны, вызываемое свободными радикалами. Одновременно препарат понижает уровень миграции и инфильтрации полинуклеарных нейтрофилов в ишемизированных и реперфузируемых тканях [20]. Имеются сообщения о достаточно высокой эффективности

Актовегина не только при ишемических повреждениях тканей, но и при хронической венозной недостаточности.

Также в недавно проведенном исследовании было доказано, что Актовегин улучшает микроциркуляцию и функцию эндотелия, что отмечалось как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. На фоне приема Актовегина наблюдалось увеличение скорости капиллярного кровотока, уменьшение элементов артериоловеноулярного шунтирования и снижение степени гидратации (отека) интерстициального пространства. Повышение непосредственно обменной функции эндотелия, проявляющееся в увеличении поступления кислорода в ткани, было наглядно продемонстрировано на взаимосвязи эндотелиальных вазомоций и обмена кислорода.

В заключение необходимо отметить следующее. Длительно существующая хроническая ишемия органа приводит к его структурной перестройке, проявляющейся патологическими морфологическими, физиологическими и биохимическими изменениями. Применение изолированных хирургических или медикаментозных методов улучшения кровоснабжения неспособно

привести к редукции этих нарушений, а часто, напротив, может вызывать увеличение количества гибнущих клеток вследствие их реперфузионного повреждения. В связи с этим обязательным компонентом комплексного лечения больных с атеросклерозом независимо от органа-мишени должно быть назначение тех или иных метаболических препаратов, непосредственно воздействующих на ишемизированные ткани. Вместе с тем атеросклеротические поражения артерий имеют самую различную локализацию и крайне редко приводят к патологии одного конкретного органа, нося мультифокальный характер, а сами ишемические повреждения не ограничиваются каким-либо одним патофизиологическим процессом. Именно поэтому наиболее оправданным является применение метаболических препаратов, обладающих широким диапазоном биохимического и физиологического воздействия, что благодаря влиянию на разные звенья патологического процесса позволяет защищать и восстанавливать клеточные структуры сразу в нескольких пораженных сосудистых бассейнах организма человека.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте  
[www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Metabolic Therapy for Atherosclerosis

M.R. Kuznetsov, A.O. Virgansky, I.V. Kosykh, S.M. Yumin, N.V. Kunitsyn, P.Yu. Golosnitsky, V.F. Kuznetsova, V.Yu. Tolstichin, L.A. Magnitsky, G.T. Mnatsakanyan, and A.S. Fukalov

The article deals with the analysis of complex therapy for atherosclerosis regardless of particular target organ. Apart of revascularization (surgery, endovascular intervention, drugs with rheological effects) metabolic therapy should be used. The article describes metabolic drugs used for chronic or acute ischemia of different organs. The authors proved the importance of complex metabolic therapy with pleiotropic effect compared to topical treatment of target organ.

*Key words:* atherosclerosis, ischemic heart disease, cerebrovascular insufficiency, chronic abdominal ischemia, chronic arterial insufficiency of the lower extremities, metabolic therapy, antioxidant therapy, Actovegin.