

10.21518/2079-701X-2017-5-20-22

М.Е. СТАЦЕНКО, д.м.н., профессор, С.В. ТУРКИНА, д.м.н., С.В. ФАБРИЦКАЯ, к.м.н., И.А. ТЫЩЕНКО, к.м.н., Л.В. ПОЛЕТАЕВА, к.м.н.  
Волгоградский государственный медицинский университет

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ

## У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

Хроническая сердечная недостаточность широко распространена как при сердечной, так и при экстракардиальной патологии. Нами проведен ряд исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность применения мeldonium у больных с сердечной недостаточностью в условиях коморбидности. Выявлена способность мeldonium снижать выраженность сердечной недостаточности, улучшать качество жизни пациентов, оказывать благоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, функциональное состояние почек у больных с сопутствующим сахарным диабетом. Отмечено позитивное влияние мeldonium на вегетативные проявления автономной кардиальной нейропатии и течение диабетической периферической сенсомоторной нейропатии. Кроме того, применение мeldonium у больных с артериальной гипертензией оказывает положительное влияние на когнитивный статус.

**Ключевые слова:** мeldonium, хроническая сердечная недостаточность, коморбидность, сахарный диабет, диабетическая нейропатия, артериальная гипертензия.

M.E. STATSENKO, MD, Prof., S.V. TURKINA, MD, S.V. FABRITSKAYA, PhD in Medicine, I.A. TYSCHENKO, PhD in Medicine, L.V. POLETAYEVA, PhD in Medicine,  
Volgograd State Medical University

**THE EFFICACY OF MELDONIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ETIOLOGY WITH COMORBIDITIES**  
Heart failure is common both in cardiac and noncardiac disease. We conducted a study that showed high efficacy and safety of meldonium in patients with heart failure and comorbidity. The ability of meldonium reduce the severity of heart failure, improve the quality of life of patients, have a beneficial effect on lipid and carbohydrate metabolism, renal function in patients with concomitant diabetes mellitus. Marked positive impact on meldonium autonomic manifestations of cardiac autonomic neuropathy and for diabetic peripheral sensorimotor neuropathy. In addition, meldonium use in patients with hypertension has a positive effect on cognitive status. Meldonium reduces the degree of heart failure, improves the quality of life, lipid and carbohydrate metabolism, renal function, manifestation of autonomic cardiac neuropathy and for diabetic peripheral sensorimotor neuropathy in patients with concomitant diabetes mellitus, Application meldonium in patients with hypertension have a positive impact on cognitive status.

**Keywords:** meldonium, heart failure, comorbidity, diabetes mellitus, diabetic neuropathy, hypertension.

**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частым и серьезным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это связано с широкой распространенностью, низким качеством жизни и высокой смертностью больных, страдающих ХСН. По данным Европейского общества кардиологов (ESC), сердечная недостаточность (СН) выявляется у 2% (1–3%) населения развитых стран, достигая 10% и более среди лиц старше 70 лет [1]. Данные статистики свидетельствуют о значительном росте числа госпитализаций, связанных с СН. В структуре сердечно-сосудистой патологии ХСН занимает одну из лидирующих позиций среди основных причин смертности в мире [1].

ХСН широко распространена как при сердечной, так и при экстракардиальной патологии. Характерный клинический «портрет» больного с ХСН на современном этапе существенно отличается от «портрета» типичного пациента с данной патологией в прошлом столетии. В настоящее время основной особенностью большинства пациентов с ХСН является сочетание нескольких патологических состояний [2, 3]. По имеющимся литературным данным,

больные с ХСН имеют высокую коморбидность [1, 4, 5]. Результаты европейского исследования (European Heart Failure Pilot Survey) продемонстрировали, что 74% больных с ХСН имели не менее одной сопутствующей патологии, при этом наиболее часто встречались хроническая болезнь почек (41%), сахарный диабет (СД) (29%) и анемия (29%). Наличие коморбидности независимо ассоциировалось со старшим возрастом и высоким функциональным классом ХСН [4]. В первую очередь это связано с успехами диагностики и лечения больных с кардиоваскулярной и сопутствующей патологией и, как следствие, – с увеличением продолжительности жизни таких пациентов. Наличие коморбидной патологии у пациентов с СН значимо ухудшает течение основного заболевания и прогноз. При этом коморбидность обуславливает высокую смертность больных с ХСН [6, 7].

Высокая частота встречаемости полиорганной патологии у больных с ХСН определяет и существующие трудности терапевтической коррекции данных нозологий. С этой точки зрения заслуживают внимания цитопротекторы, способные предотвратить последствия негативного

влияния повреждающих агентов на жизнеспособность клеток [8, 9]. Среди всех корректоров метаболизма особый интерес представляет мельдоний, являющийся синтетическим аналогом предшественника биосинтеза карнитина –  $\gamma$ -бутиробетаина, который обратимо ингибирует активность  $\beta$ -бутиробетаин гидроксилазы и уменьшает количество карнитина, необходимого для высокозатратного по потреблению кислорода  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот (ЖК). Мельдоний переключает процесс образования энергии в клетках на анаэробный гликолиз, что особенно важно в условиях гипоксии, характерной для коморбидных состояний [10]. Таким образом, мельдоний адаптирует метаболизм к функционированию клетки в условиях ишемии.

Высокая антиишемическая эффективность мельдония показана при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (исследования MILSS, MILSS I, MILSS II), в т. ч. и при ХСН. Установлено его положительное влияние на тяжесть проявлений ХСН: препарат увеличивает сократимость миокарда, фракцию выброса и систолический объем, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает самочувствие и качество жизни больных [11, 12].

Учитывая распространенность и значимость полиорганной патологии у больных с ХСН, мы провели ряд исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность применения мельдония у больных с СН в условиях коморбидности.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что заболеваемость и смертность среди больных с ХСН и сопутствующим СД значительно выше по сравнению с лицами, не имеющими этого заболевания [13]. Основную роль в качестве источника энергии у этой категории больных играет  $\beta$ -окисление ЖК, поэтому лечение больных с сопутствующим СД должно быть направлено на снижение интенсивности  $\beta$ -окисления ЖК и восстановление сопряженности между гликолизом и окислительным декарбоксилированием пирувата. В связи с этим представляет интерес изучение эффективности мельдония у больных с ХСН и СД. В проведенном нами исследовании отмечено, что применение мельдония на фоне традиционного лечения ХСН у больных с нарушениями углеводного обмена (метаболическим синдромом и СД 2-го типа) позволяет улучшить структурно-функциональные параметры сердца, повысить переносимость физических нагрузок, качество жизни больных. Кроме того, при оценке эффективности мельдония в составе комбинированной терапии выявлено благоприятное влияние на показатели углеводного и липидного обмена: достоверно снизился уровень гликированного гемоглобина, триглицеридов, холестерина липидов очень низкой плотности [2, 15, 16]. Показано положительное влияние мельдония в составе комбинированной терапии на перекисное окисление липидов у больных с ХСН и СД 2-го типа, что делает целесообразным включение мельдония в стандартные схемы лечения таких пациентов [15]. Свидетельства улучшения функционального состояния почек и почечной фильтрации под влиянием мельдония – снижение степени выраженности альбуминурии, увеличение скорости

клубочковой фильтрации у больных с ХСН и СД 2-го типа, уменьшение частоты выявления больных с истощенным функциональным почечным резервом [17].

Было изучено влияние мельдония на течение автономной кардиальной нейропатии (АКН) у пациентов с СД 2-го типа и ХСН [18, 19]. Полученные в ходе 16-недельного исследования результаты показали, что добавление цитопротектора мельдония к традиционному лечению пациентов с ХСН и СД 2-го типа с АКН статистически значимо влияет на вегетативные проявления АКН, улучшает автономную регуляцию сердечной деятельности за счет снижения симпатической и повышения парасимпатической активности, сопровождается улучшением клинического состояния пациентов.

Отмечено позитивное влияние мельдония и на течение диабетической периферической сенсомоторной нейропатии (ПСН) [17, 20]. В конце 3-месячной терапии мельдонием выявлено статистически значимое улучшение показателей, отражающих степень тяжести ПСН [21]. Уменьшились такие симптомы периферической нейропатии, как покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезии. Проведенное электронейромиографическое исследование показало, что через 12 нед. лечения диабетической ПСН достоверно увеличилась скорость распространения возбуждения как по моторным, так и по сенсорным волокнам.

**Результаты европейского исследования (European Heart Failure Pilot Survey) продемонстрировали, что 74% больных с ХСН имели не менее одной сопутствующей патологии, при этом наиболее часто встречались хроническая болезнь почек (41%), сахарный диабет (СД) (29%) и анемия (29%)**

Одним из актуальных направлений современной медицины является изучение состояния когнитивных функций и возможностей коррекции их нарушений при сердечно-сосудистой патологии. Прежде всего рост распространенности когнитивных нарушений связан с увеличением доли людей пожилого и старческого возраста в популяции. В подавляющем большинстве случаев когнитивные расстройства сосудистого генеза развиваются на фоне артериальной гипертензии (АГ) и системного атеросклероза [22]. Нами было обследовано 180 пациентов пожилого возраста с АГ I-II степени и сопутствующими когнитивными нарушениями. Все пациенты были рандомизированы на 3 группы. Пациенты 1-й и 2-й групп дополнительно к препаратам базисной терапии принимали мельдоний в различных режимах (непрерывный и прерывистый) в течение 1 года. Пациенты 3-й группы составили группу контроля и получали только базисную терапию АГ. Было установлено, что через 1 год наблюдения только в группе непрерывного приема мельдония отмечено достоверное улучшение когнитивно-мнестических функций по сравнению с группой контроля. Это проявляется достоверным повышением сред-

него балла по опроснику MMSE. При анализе шкал опросника MMSE было показано, что непрерывный прием мелдония в течение 1 года более значимо влияет на такие когнитивные функции, как внимание и речь. Достоверные изменения показателей по данным нейропсихологических тестов были отмечены только в группе непрерывного приема мелдония. Также установлено, что годичный непрерывный курс приема мелдония помогает более эффективно закрепить изменения когнитивных функций, достигнутые в первые 3 мес. лечения. Перерыв же в терапии приводит к снижению полученного эффекта и, как следствие, к ухудшению когнитивных функций.

Для дополнительного анализа влияния мелдония на функцию памяти использовали тест на запоминание десяти слов. Отмечено достоверное отличие по количеству запомненных слов и показателю отсроченного воспроизведения между группами приема мелдония и группой контроля [23, 24]. Мелдоний может оказывать непосредственное воздействие на нервную систему, которое заключается во влиянии на нейронный метаболизм на уровне митохондрий, утилизацию АТФ, окисле-

ние липидов и захват глюкозы. Кроме того, описано возможное нейропротективное действие за счет подавления образования свободных радикалов как продуктов перекисного окисления липидов. Гипотетически возможно нейротрансмиттерное холинергическое влияние мелдония на нейроны через формирование эфиров  $\gamma$ -бутиробетаина, активирующих ацетилхолиновые рецепторы [25]. Улучшение когнитивных функций напрямую связано с нормализацией кровоснабжения головного мозга. Положительное влияние мелдония на функциональную способность мозговых сосудов и кровоснабжение мозга объясняется NO-зависимым механизмом действия препарата. Прием мелдония приводит к усилению продукции оксида азота путем модификации  $\gamma$ -бутиробетаина и его эфиров [26, 27].

Таким образом, с учетом полиорганности поражений у больных с ХСН отмеченные благоприятные эффекты мелдония открывают широкие возможности для его применения в терапии ХСН и целого ряда сопутствующих нозологий. Назначение мелдония целесообразно и оправданно при лечении пациентов с ХСН ишемического генеза в условиях коморбидности.



## ЛИТЕРАТУРА

- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 2016, 37: 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Uijen AA, van de Lisdonk EH. Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years. *Eur J Gen Pract*, 2008, 14(Suppl 1): 28-32. doi: 10.1080/13814780802436093.
- Fortin M, Stewart M, Poitras ME et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med*, 2012 Mar-Apr, 10(2): 142-51. doi: 10.1370/afm.1337.
- Vincent M van Deursen et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *European J of Heart Failure*, 2014, 16: 103-111.
- Dickson V.V. A qualitative meta-analysis of heart failure self-care practices among individuals with multiple comorbid conditions. *J of Cardiac Failure*, 2011, 17(5): 413-419.
- Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003 Oct 1, 42(7): 1226-33.
- Lang CC, Mancini DM. Non-cardiac comorbidities in chronic heart failure. *Heart*, 2007 Jun, 93(6): 665-71.
- Михин В.П. Цитопroteкция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 1. *Архив внутренней медицины*, 2014, 1(15): 45-9.
- Михин В.П. Цитопroteкция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 2. *Архив внутренней медицины*, 2014, 2(16): 33-40.
- Калвиныш И.Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. Рига, 2002. 39 с.
- Самородская И.В. Мелдоний: обзор результатов исследований. *PMЖ*, 2013, 36: 1818.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Полетаева Л.В. Миокардиальная цитопroteкция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиций доказательной медицины? *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, 2011, 2: 9-14.
- Johansson I, Dahlström U, Edner M et al. Prognostic Implications of Type 2 Diabetes Mellitus in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 2016 Sep 27, 68(13): 1404-16. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.061.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д. и др. Применение препарата кардионат в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*, 2010, 4(84): 35-39.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. 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): 45-51.
- Лобанова М.В., Полетаева Л.В., Романюк С.С. Влияние милдроната на уровень глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина у больных сахарным диабетом типа 2. *Вестник Российского государственного медицинского университета*, 2008, 2: 37.
- Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е., Ксенникова Н.В. Клиническая эффективность применения Милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа в постинфарктном периоде. *Профилактическая медицина*, 2008, 1(11): 18-9.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Новый способ лечения автономной кардиальной невропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН*, 2010, 1: 36-9.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шалаева С.С. и др. Новые возможности медикаментозной коррекции автономной кардиальной невропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*, 2011, 5(91): 40-46.
- Стаценко М.Е., Полетаева Л.В., Туркина С.В. Возможность применения милдроната в терапии больных с диабетической периферической сенсорной невропатией. *Врач*, 2008, 4: 77-78.
- Стаценко М.Е., Полетаева Л.В., Туркина С.В. и др. Влияние милдроната на показатели оксидативного стресса у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической периферической (сенсорной) невропатией. *Терапевтический архив*, 2008, 80(10): 27-30.
- Чуканова Е.И., Ходжамжаров Б.Э., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции. *PMЖ*, 2012, 10: 517.
- Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мелдонием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013, 9(1): 25-30.
- Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.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.
- Логина И.П., Калвиныш И.Я. Милдронат в неврологии. Рига, 2012. 56 с.
- Liepinsh E, Vilskersts R, Loca D et al. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gammabutyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat heart infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 48(6): 314-319.
- Svalbe B, Veznjec L, Vavers E et al. Mildronate treatment improves functional recovery following middle cerebral artery occlusion in rats. *Behav Brain Res*, 2011, 222(1): 26-32.