

## Превентивная цитопротекция при социально значимых заболеваниях

А.С. СКОТНИКОВ<sup>1</sup>, Г.Н. ГОРОХОВСКАЯ<sup>2</sup>, А.М. ШИЛОВ<sup>1</sup>, В.Л. ЮН<sup>2</sup>, М.А. ХАМУРЗОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

### Preventive cytoprotection in social diseases

A.S. SKOTNIKOV<sup>1</sup>, G.N. GOROKHOVSKAYA<sup>2</sup>, A.M. SHILOV<sup>1</sup>, V.L. YUN<sup>2</sup>, M.A. KHAMURZOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

#### Резюме

Среди многих медикаментозных средств для цитопротективной терапии целенаправленным метаболическим эффектом обладают лишь некоторые из них — препараты, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот, так называемые р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors).

**Цель исследования** — разработка методики профилактического применения мельдония дигидрата в условиях дневного стационара у больных с коморбидной патологией.

**Материалы и методы.** В исследование включили 189 пациентов (116 мужчин и 73 женщины, средний возраст — 55,9±4,4 года), находившихся под диспансерным наблюдением в связи с начальными проявлениями сердечно-сосудистой и/или другой соматической патологии, и имевших высокий риск развития неблагоприятных кардио- и цереброваскулярных событий, а также осложненных неотложных алкоголь-ассоциированных состояний. Изучение эффективности и безопасности мельдония планировали как открытое клиническое исследование в трех параллельных группах, различных по направленности потенциальных осложнений («Кардио», «Церебро», «Алко»). Режим дозирования препарата в среднем составил от 500 до 1000 мг в сутки.

**Результаты.** Мельдония дигидрат в условиях дневного стационара продемонстрировал высокий профиль безопасности и положительную роль в профилактике кардио- и цереброваскулярных катастроф, осложненных неотложных алкоголь-ассоциированных состояний и хронической алкогольной висцеропатии, приведя к замедлению прогрессирования дислипидемии, уменьшению инсулинорезистентности, улучшению реологических свойств крови, подавлению хронического системного воспаления, а также доказав свою роль в профилактике сосудистого поражения почек и предотвращении токсической (этаноловой) энцефалопатии. Показаны положительные эффекты терапии мельдонием — замедление прогрессирования дислипидемии, уменьшение инсулинорезистентности, улучшение реологических свойств крови, подавление хронического системного воспаления, а также доказана роль препарата в профилактике сосудистого поражения почек и предотвращении токсической (этаноловой) энцефалопатии, что подтверждает универсальность цитопротективного влияния мельдония.

**Заключение.** Доказаны эффективность и безопасность препарата в отношении гемодинамических, электролитных, печеночных и других показателей, что делает целесообразным включение мельдония в формуляр лекарственных средств дневного стационара для превентивного курсового парентерального применения согласно разработанной методике (10-дневный курс не реже 1—2 раз в год) у больных высокого риска развития социально значимых заболеваний и их осложнений.

*Ключевые слова:* коморбидность, дневной стационар, цитопротекция, высокий риск, мельдоний, Идринол.

Among many cytoprotective drugs, only a few of them that have a targeted metabolic effect include agents that partially inhibit oxidation of free fatty acids, the so-called p-FOX inhibitors (partial fatty acid oxidation inhibitors).

**Aim.** To develop a procedure for the preventive use of meldonium dihydrate in day-hospital patients with comorbidity.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 189 patients (116 men and 73 women; mean age, 55.9±4.4 years) who were followed up for initial manifestations of cardiovascular and/or another somatic disease and were at high risk for unfavorable cardio- and cerebrovascular events, as well as complications of emergency alcohol-related conditions. The investigation of the efficacy and safety of meldonium dihydrate was planned as an open-label clinical trial in three parallel groups different in the directivity patterns of potential complications («Cardio», «Cerebro», «Alco»). The drug's dosage averaged 500 to 1000 mg/day.

**Results.** The day-hospital use of meldonium dihydrate demonstrated high safety profile and a positive role in the prevention of cardio- and cerebrovascular catastrophes and complications of emergency alcohol-related conditions and chronic alcoholic visceropathy, leading to delayed dyslipidemia progression, diminished insulin resistance, improved blood rheological properties, and suppressed chronic systemic inflammation and also proving its role in the prevention of renal vascular injury and toxic (ethanol) encephalopathy. Meldonium therapy showed positive effects in delaying the progression of dyslipidemia, diminishing insulin resistance, improving blood rheological properties, and suppressing chronic systemic inflammation and also proved its role in preventing renal vascular injury and toxic (ethanol) encephalopathy, which confirmed the versatility of the cytoprotective effect of meldonium.

**Conclusion.** The drug has proved to be effective and safe in hemodynamic, electrolytic, hepatic, and other parameters, which makes it expedient to include meldonium in the day-hospital formulary of drugs for a preventive parenteral cycle according to the developed regimen (a 10-day cycle at least 1—2 times a year) for patients at high risk for social diseases and their complications.

*Keywords:* comorbidity, day hospital, cytoprotection, high risk, meldonium, Idrinol.

АГ — артериальная гипертония  
АКМП — алкогольная кардиомиопатия  
АСТ — аспарагиновая трансаминаза  
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота  
ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка  
ИА — индекс атерогенности  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности  
ОИГМ — острый инфаркт головного мозга

ОИМ — острый инфаркт миокарда  
ОКС — острый коронарный синдром  
ПАС — постинтоксикационный алкогольный синдром  
СЖК — свободные жирные кислоты  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
ТГ — триглицериды  
ТИА — транзиторная ишемическая атака  
ХАИ — хроническая алкогольная интоксикация  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
ЩФ — щелочная фосфатаза

## Патогенетические аспекты метаболических нарушений

Многие типовые (стандартные, стереотипные, типичные, общие) патологические процессы, лежащие в основе большинства социально значимых заболеваний, приводят к повреждению митохондрий — клеточных органелл, главными функциями которых являются выработка и сохранение энергии в клетке. В свою очередь расстройства кровообращения, обмена веществ, теплового баланса организма, местная или общая гипоксия, аллергические реакции, нарушения тканевого роста приводят к нарушению функции митохондрий.

Особенно остро митохондриальная дисфункция прослеживается в ишемизированном миокарде, 25–30% всей массы которого составляют именно митохондрии, расположенные между миофибриллами или в непосредственной близости от них. Чрезвычайно чувствительные к гипоксии, длительно персистирующей у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), митохондрии реагируют на дефицит кислорода замедлением процессов окислительного фосфорилирования, что в конечном итоге приводит к нарушению клеточного дыхания и уменьшению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), в клинике заболевания это выражается симптомами стенокардии.

Основным субстратом окислительного фосфорилирования являются углеводы, однако в условиях гипоксии клеточный метаболизм переключается на путь свободного окисления, протекающего при непосредственном участии свободных жирных кислот (СЖК). Свободное (свободно-радикальное) окисление является вынужденной, энергетически менее выгодной альтернативой окислительному фосфорилированию, однако оно обеспечивает около 70% энергетических затрат миокарда даже при 50%-м ограничении венозного кровотока [1]. Несомненной отрицательной стороной этого процесса является накопление токсических как для митохондрий, так и для

кардиомиоцитов, недоокисленных продуктов (ацилкарнитина, ацилкоэнзима А, свободных радикалов). Возникающее при этом уменьшение количества вырабатываемой митохондриями энергии не способствует образованию соединений, богатых макроэргическими связями, что приводит к истощению энергетических ресурсов кардиомиоцитов. Описанные функциональные нарушения проявляются структурными изменениями морфологии митохондрий: отмечается их набухание и последующее сморщивание (при метаболическом ацидозе), уменьшение в размерах; изменяется проницаемость их мембран, приводящая к неминуемому разрушению органеллы; исчезают кристы, на которых проходит процесс окислительного фосфорилирования; появляются капельные жировые включения [2]. Примерная схема последовательности метаболических нарушений при ишемии миокарда представлена на **рис. 1**.

Нарушения метаболизма в сердечной мышце, отмечаемые при ИБС, имеют место и при ряде некоронарогенных заболеваний миокарда. В настоящее время широко распространенной патологией является алкогольная кардиомиопатия (АКМП). По собственным наблюдениям авторов, полученным в ходе анализа протоколов аутопсий больных, умерших в многопрофильных стационарах СМП Москвы ( $n=3239$ ), частота встречаемости АКМП достигает 3%, а у «сосудистых» больных — 5,5% случаев, что подтверждает необходимость прицельного сбора алкогольного анамнеза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Патогенез АКМП связан прежде всего с прямым токсическим действием этанола и его метаболита ацетальдегида на кардиомиоциты. Частые острые алкогольные эксцессы на фоне хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) приводят к прогрессирующему ухудшению миокардиального метаболизма, повреждению митохондрий и мембранной проницаемости.

Другими патологическими процессами, ускоряющими развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с АКМП, являются накопление ацетальдегида, серотонина, норадреналина, молочной кислоты и триглицеридов (ТГ), цитолиз и электролитные нарушения, способствующие ремоделированию сердца и сосудов [3].

Нужно отметить, что при ХАИ имеются и другие клинические варианты поражения сердца — предсердные и

### Сведения об авторах:

Гороховская Галина Николаевна — проф., каф. госпитальной терапии №1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Шилов Александр Михайлович — проф. каф. неотложных состояний в клинике внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Юн Виктория Львовна — асс. каф. госпитальной терапии №1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Хамурзова Марианна Алимбековна — каф. терапии, клинической фармакологии и СМП МГМСУ им. А.И. Евдокимова

### Контактная информация:

Скотников Антон Сергеевич — к.м.н., доц. каф. неотложных состояний в клинике внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: skotnikov.as@mail.ru

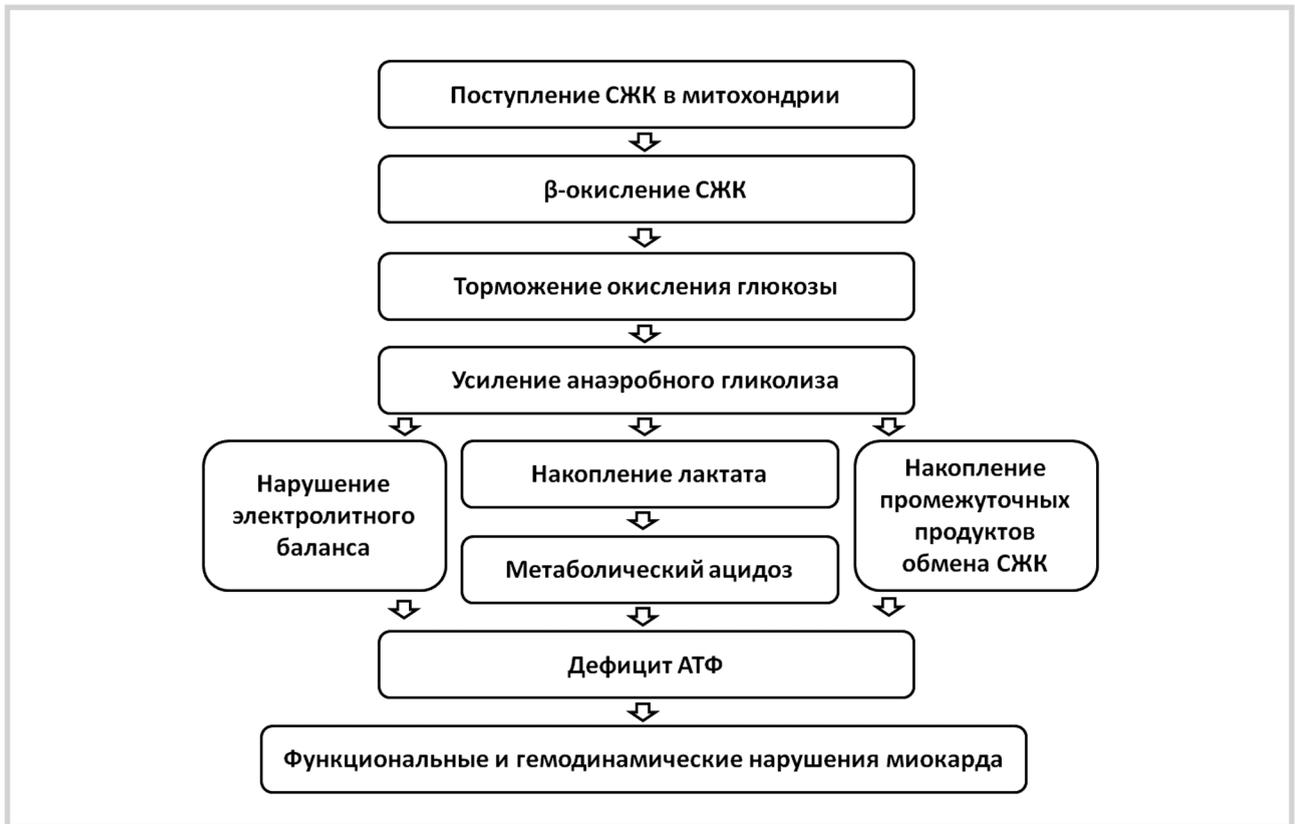


Рис. 1. Метаболические изменения при ишемии миокарда.

желудочковые аритмии, обычно возникающие вскоре после продолжительного эксцесса. Ишемия, водно-электролитные нарушения, метаболический ацидоз, гиперкальцемика, накопление недоокисленных СЖК негативно отражаются на возбудимости и проводимости миокарда, не говоря уже о том, что одно только повышение уровня СЖК увеличивает риск внезапной смерти [4], а высокий уровень СЖК оказывает проаритмический эффект. Описанные механизмы приводят к тому, что в соседних участках сердечной мышцы процесс реполяризации протекает неодинаково, что лежит в основе многих нарушений ритма сердца, в рейтинге распространенности которых у пациентов с АКМП лидируют желудочковая экстрасистолия и различные формы фибрилляции предсердий [5].

Окислительные процессы, протекающие в кардиомиоцитах, «страдают» в том числе и на фоне артериальной гипертензии (АГ), причем у пациентов с концентрическим типом гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) нарушения метаболизма выражены сильнее, чем у больных с эксцентрическим типом ГЛЖ [6].

Воздействие механических стимулов (давление и объем) на миокард вызывает целый каскад его изменений, последовательно происходящих на молекулярном и генетическом уровнях [7]. Наиболее важным медиатором гипертрофии миокарда является норадреналин (норэпинефрин), играющий ключевую роль в последующем развитии ХСН [8]. Кроме того, норэпинефрин приводит к синтезу протеинкиназы С, стимулирующей

фосфорилирование регуляторных миогенных белков, которые в нормальном сердце взрослого человека находятся в дефосфорилированном состоянии. Активация регуляторных белков в конечном итоге приводит к пролиферации сердечных фибробластов, к росту числа саркомеров в кардиомиоцитах и их апоптозу, что лежит в основе гипертрофии миокарда и его последующего ремоделирования [9].

При ХСН ремоделирование миокарда может вызвать апоптоз гладкомышечных клеток, нарушение структуры и функции оставшихся кардиомиоцитов, а также изменения экстрацеллюлярного матрикса и нарушения в системе цитокинов. Важная роль в формировании и прогрессировании ХСН принадлежит гиперурикемии, которая рассматривается как независимый фактор риска развития ХСН, маркер дисфункции эндотелия, окислительного стресса и прогноза ХСН [10].

Метаболический синдром и синдром инсулинорезистентности также тесно ассоциированы с нарушениями метаболизма в миокарде и вызывают специфическое «метаболическое» ремоделирование [11]. Доказано, что увеличение содержания СЖК коррелирует с нарушением обмена липидов и повышением уровня ТГ — формируется вторичная, так называемая диабетическая, триглицеридемия. Кроме того, нарушение метаболизма жирных кислот является наиболее частой причиной развития метаболических кардиомиопатий. В связи с описанными биохимическими перестройками функций кардиомиоцита развивается синдром липотоксичности, способствующий

ший усугублению ХСН. Этот феномен, в свою очередь, объясняется активацией липолиза, переключением работы сердца на свободный путь окисления с использованием в качестве основного субстрата СЖК, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях — сердце, сосудах, печени, поджелудочной железе и мышцах [12]. При этом накопление атерогенных фракций липопротеидов и ТГ в мышцах вносит свой вклад в развитие инсулинорезистентности, а избыточный синтез и депонирование в печени лежат в основе дислипидемии.

Таким образом, метаболические нарушения, происходящие в миокарде при различных социально значимых заболеваниях, а в первую очередь при болезнях сердца и сосудов, имеют в своей основе общие клеточные, ферментативные и молекулярные механизмы. Их суть так или иначе сводится к уменьшению количества энергии, синтезируемой митохондриями в кардиомиоцитах, последующему кислородному голоданию, а также к гибели клеток и замещению их соединительно-тканым матриксом. Массовая гибель митохондрий и нарушение их функций проявляются патологией сердечной мышцы, уменьшением роста и веса больных, снижением минеральной плотности костной ткани, появлением нарушений сердечного ритма, атрофией зрительного нерва, сахарным диабетом, низкой толерантностью к физической нагрузке, преждевременным старением, расстройствами психики, сосудистыми катастрофами [13].

## Основные представители цитопротекторов

Медикаментозные средства, обладающие цитопротективным эффектом, должны влиять на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран. К цитопротекторам можно отнести большое число лекарственных препаратов и прежде всего средства, влияющие на энергетические процессы в клетке (триметазидин, мельдоний, АТФ), антиоксиданты и антигипоксанты (токоферол, эмоксипин, витамин С), электроноакцепторы (цитохром С, рибофлавин), заместители холина, стимуляторы нейрорепетитной активности и др. Кроме того, опосредованным цитопротективным влиянием обладают анаболические (нандролон, калия оротат, инозин, метандиенон) и противоритмические (амиодарон, аймалин, дизопирамид, лидокаин, пропафенон) средства, а также препараты, уменьшающие потребность миокарда в кислороде (органические нитраты, молсидомин),  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол, сукцинат, карведилол, биспролол), селективные блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, амлодипин, фелодипин), ингибиторы  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -каналов (амилорид), средства, открывающие зависимые от АТФ каналы (никорандил).

При столь широком выборе медикаментов для цитопротективной терапии целенаправленным метаболическим эффектом обладают лишь некоторые из них — препараты, блокирующие парциальное окисление СЖК, так называемые р-FOX- (partial fatty and oxidation inhibitors) ингибиторы. Среди представителей этого нового класса лекарственных средств выделяют препараты первого (карнитин, триметазидин, ранолазин) и второго поколения (этомоксир, мельдоний).

Механизм действия карнитина связан с усилением метаболизма глюкозы, ограничением токсического влияния недоокисленных СЖК, длинноцепочечных ацетилкоэнзима А и ацетил-карнитина на кардиомиоциты, а также с интенсификацией кровотока в венечных сосудах [14]. Комбинированный метаболический препарат, содержащий в себе L-карнитин и пропионат, в условиях клеточной и тканевой гипоксии, вызванной ишемией миокарда, помогает осуществлению энергетических процессов цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса) за счет легко метаболизируемого пропионата, который быстро трансформируется в сукцинат, не требуя дополнительно энергообеспечения [15].

Другим производным пиперазина, обладающим самой большой доказательной базой среди всех р-FOX-ингибиторов первого поколения, является триметазидин. Широкомасштабные многоцентровые клинические исследования TRIMPOL II [16] и TRIUMPH [17] продемонстрировали его влияние на угнетение  $\beta$ -окисления СЖК внутри митохондрий, что способствовало частичному переключению биоэнергетических процессов биосинтеза АТФ с окисления жирных кислот обратно — на окисление глюкозы, тем самым рационализируя путь обеспечения энергией кардиомиоцитов при дефиците кислорода [18].

Ранолазин, ингибитор натриевых каналов, приводит к снижению концентрации внутриклеточного натрия, обеспечивая профилактику механической дисфункции миокарда, и, кроме того, оказывает метаболическое влияние на миокард через стимулирование окисления глюкозы и частичное ингибирование окисления СЖК [19]. В рандомизированных исследованиях MARISA [20] и CARISA [21], которые включали большое число больных со стабильной стенокардией, были подтверждены антиангинальный и антиишемический эффекты ранолазина при отсутствии негативного влияния препарата на выживаемость пациентов на протяжении года [22]. Также в исследовании MERLIN продемонстрирована антиаритмическая активность ранолазина в отношении желудочковой тахикардии, суправентрикулярной тахикардии, пароксизмов фибрилляции предсердий [23].

Этомоксир, р-FOX-ингибитор второго поколения, имеет очень ограниченные экспериментальные подтверждения своего ингибирующего влияния на потребление кислорода в условиях ишемии миокарда посредством воздействия на карнитино-пальмитиновый ферментный комплекс [24]. Клинические проявления эффективности этомоксира, по данным небольших исследований, заключаются в улучшении функциональной активности левого желудочка и уменьшении его ремоделирования [25].

Другим широкоизученным цитопротективным препаратом, считающимся в настоящее время универсальным корректором метаболизма (ИБС, ХСН, АГ, СД, дислипидемии, хирургическая практика и т.д.), является р-FOX-ингибитор второго поколения мельдоний, механизм действия которого принципиально отличается от всех описанных способов воздействия на обменные процессы в миокарде. Мельдоний регулирует интенсивность  $\beta$ -окисления СЖК вне митохондрий посредством влияния на их транспорт. Невозможность поступления внутрь митохондрий длинноцепочечных СЖК при продолжаю-

щется проникновению в митохондрии и окислению там короткоцепочечных СЖК, с одной стороны, способствует поддержанию энергетических процессов, использующих в качестве субстрата СЖК, а с другой — защищает кардиомиоциты от пагубного воздействия продуктов распада недоокисленных жирных кислот [26].

Исследования MILSS [27], MILSS I и II [28, 29], охватившие «сосудистых» больных, показали мощные лечебные антиишемические и антиаритмические эффекты мельдония в терапии как у коморбидных пациентов с инфарктом миокарда, в том числе при остром коронарном синдроме (ОКС) [30], АГ, ХСН, фибрилляции предсердий, так и у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование.

Таким образом, из всего перечня препаратов, способных оказать положительный метаболический эффект, непререкаемые доказательства эффективности имеют триметазидин и мельдоний. Их терапевтическая эффективность, в том числе в отношении перекисного окисления липидов, липидного состава крови, маркеров воспаления, достаточно широко подтверждена рядом клинических исследований. Полученные исследователями данные показывают сопоставимое достоверное снижение в крови продуктов перекисного окисления липидов и СЖК [31]. Однако триметазидин в условиях остро возникшей активации свободно-радикальных процессов, обладая максимумом эффективности в условиях хронических ишемических ситуаций, влияет на концентрацию активированных ЖК в митохондриях лишь косвенно [32].

Основные биохимические различия триметазида и мельдония закономерно отражаются на выборе практического врача в конкретной клинической ситуации. Как было сказано выше, все парциальные ингибиторы окисления СЖК частично ограничивают скорость их окисления, но делают это по-разному: 1-е поколение р-FOX ингибиторов (триметазидин) тормозит скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий, а 2-е (мельдоний) ограничивает транспорт СЖК через мембраны кардиомиоцитов.

Таким образом, при необходимости миокардиальной цитопротекции и коррекции митохондриальной дисфункции практикующий врач должен помнить, что в его арсенале есть дополнительные, вспомогательные (адьювантные) лекарственные метаболические препараты, которые можно использовать как в острых ургентных ситуациях, так и в длительной плановой терапии коморбидных больных. Тем не менее клинических исследований, демонстрирующих профилактическое значение мельдония, в настоящее время крайне мало, что и послужило поводом для его изучения в данной области.

## Цель и задачи

Основная цель нашего исследования — разработка методики профилактического применения мельдония дигидрата в условиях дневного стационара у больных с коморбидной патологией, а также оценка эффективности мельдония дигидрата в отношении развития, течения и исходов тяжелых осложнений основных заболеваний:

— острых сердечно-сосудистых событий — стенокардия, ОКС, инфаркт миокарда, внезапная смерть;

— острых цереброваскулярных катастроф — транзиторная ишемическая атака (ТИА), инфаркт головного мозга;

— неотложных алкоголь-ассоциированных состояний — алкогольный абстинентный синдром.

Дополнительными целями исследования выступали безопасность профилактического применения мельдония дигидрата в условиях дневного стационара у пациентов с коморбидной патологией и определение эффективности данного препарата в отношении замедления прогрессирования следующих нарушений:

- дислипидемии;
- инсулинорезистентности;
- хронической почечной недостаточности;
- системного воспаления;
- дисметаболизма при алкогольной висцеропатии.

В качестве изучаемого лекарственного препарата выбран Идринол («Сотекс», Россия), содержащий мельдония дигидрат. Его применяли в условиях дневного стационара у больных коморбидной патологией и высокой вероятностью развития острых сердечно-сосудистых событий — ОКС, острого инфаркта миокарда (ОИМ), внезапной смерти, а также острых цереброваскулярных катастроф — ТИА, острого инфаркта головного мозга (ОИГМ) и неотложных алкоголь-ассоциированных состояний (алкогольный делирий).

Данное исследование получило название ПРОМЕТЕЙ (ПРОфилактическое применение МЕльдония дигидрата в составе комплексной ТЕрапии коморбидных больных высокого рИска).

## Материалы и методы

В результате анализа 547 амбулаторных карт пациентов из дневных стационаров ряда лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Москвы в исследование включили 189 больных (116 мужчин и 73 женщины, средний возраст —  $55,9 \pm 4,4$  года), находившихся под диспансерным наблюдением в ЛПУ в связи с начальными проявлениями сердечно-сосудистой и/или другой соматической патологии и высоким риском развития неблагоприятных кардио- и цереброваскулярных событий, а также осложнений неотложных алкоголь-ассоциированных состояний.

Обязательным критерием включения в исследование было наличие у больных исключительно легкой степени коморбидности (менее 15) по системе Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), которая позволяет комплексно оценить состояние каждой из систем органов: 0 баллов — отсутствие заболеваний выбранной системы; 1 — легкие отклонения от нормы или заболевания выбранной системы, перенесенные в прошлом; 2 — болезни, для которых необходима медикаментозная терапия; 3 — заболевания, ставшие причиной инвалидности; 4 — тяжелая органная недостаточность, требующая проведения неотложной терапии. В системе CIRS коморбидность оценивается в баллах (от 0 до 56) и легкой степени коморбидности соответствует сумма набранных баллов до 16, средней — от 16 до 30, тяжелой — от 31 до 45, крайне тяжелой (несовместимой с жизнью) — от 46 до 56 (табл. 1).

**Таблица 1. Опросник CIRS для определения тяжести коморбидности**

Заболевания	Баллы				
Болезни сердца	0	1	2	3	4
Болезни сосудов (кровеносных и лимфатических)	0	1	2	3	4
Болезни крови (костного мозга, селезенки и периферической крови)	0	1	2	3	4
Болезни органов дыхательной системы (трахеи, бронхов и легких)	0	1	2	3	4
Болезни органов чувств (глаз, носа, ушей, глотки и гортани)	0	1	2	3	4
Болезни органов верхних отделов пищеварительной системы (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы (не включая сахарный диабет) и желчного пузыря)	0	1	2	3	4
Болезни органов нижних отделов пищеварительной системы (тонкого и толстого кишечника)	0	1	2	3	4
Болезни печени	0	1	2	3	4
Болезни почек	0	1	2	3	4
Болезни органов мочеполовой системы (мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, предстательной железы и половых органов)	0	1	2	3	4
Болезни органов опорно-двигательной системы (мышц, суставов, костей) и кожных покровов	0	1	2	3	4
Болезни органов центральной и периферической нервной системы (головного мозга, спинного мозга и нервов)	0	1	2	3	4
Болезни органов эндокринной системы и нарушения метаболизма (включая сахарный диабет и отравления)	0	1	2	3	4
Психические нарушения	0	1	2	3	4

Изучение эффективности и безопасности мельдония планировали как открытое клиническое исследование в трех параллельных группах: «Кардио», «Церебро» и «Алко». В группу «Кардио» (профилактика коронарных катастроф) включили 66 пациентов, имевших высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет с суммарным баллом более 5 по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (рис. 2). Пациентам данной группы мельдоний вводили в дозе 500 мг в сутки в течение 10 дней.

Группу «Церебро» (профилактика цереброваскулярных катастроф) составили 60 пациентов с высоким риском развития неблагоприятных цереброваскулярных событий в ближайшие 10 лет — суммарный балл более 10 по Фрамингемской шкале рисков (табл. 2). Пациентам этой группы мельдоний вводили в дозе 500 мг в сутки в течение 10 дней.

Вошедшие в группу «Алко» (профилактика осложнений неотложных алкоголь-ассоциированных состояний) 63 пациента имели признаки ХАИ и связанный с ней высокий риск развития urgentных алкоголь-ассоциированных событий (суммарный балл выраженности постинтоксикационного алкогольного синдрома (ПАС) — более 15 по анкете карты самоотчета «ПАС» (табл. 3). Больным этой группы мельдоний вводили в дозе 1000 мг в сутки (по 500 мг 2 раза в день) в течение 10 дней.

Для дальнейшего исследования каждая из трех названных групп больных была разделена на две подгруппы: в зависимости от применяемой терапии. Суммарно в три основных (I) подгруппы (традиционная терапия и мельдоний внутривенно) вошли 97 больных (59 мужчин и 38 женщин, средний возраст — 55,3±4,1 года). Пациенты трех подгрупп контроля (II) (традиционная терапия без корректоров метаболизма) в сумме составили 92 человека и были сопоставимы с больными из подгруппы I по возра-

сту (56,4±4,6 года), полу (57 мужчин и 35 женщин) и гендерным характеристикам, а также спектру, давности и тяжести имеющихся заболеваний (рис. 3).

После определения у больных тяжести коморбидной патологии (по опроснику CIRS) ее суммарный балл составил 8,3 в подгруппах I и 7,8 при  $p < 0,05$  в подгруппах II. Таким образом, в основных и контрольных подгруппах тяжесть коморбидности была примерно одинакова и соответствовала легкой степени по системе CIRS, что обуславливалось отсутствием у обследуемых следующих заболеваний и состояний:

- признаков активной инфекции (в том числе гнойные процессы, туберкулез, септический эндокардит);
- лихорадки (более 38 °С);
- тяжелых декомпенсированных терапевтических, гематологических, иммунологических, урогенитальных, эндокринных, психиатрических, дерматовенерологических и прочих заболеваний;
- перенесенных кардио- и цереброваскулярных катастроф (ОКС, ОИМ), ТИА, ОИГМ, тромбозов легочных артерий;
- злокачественных новообразований;
- эпилептиформного синдрома;
- а также аллергических реакций на лекарственные препараты в анамнезе.

Как упоминалось, мельдоний в составе комплексной терапии основного заболевания назначали пациентам в подгруппе I (внутривенно струйно) в отличие от пациентов подгруппы II (контроля). Все включенные в исследование пациенты ранее не принимали лекарственных средств с метаболическим действием на клетку и не участвовали в каких-либо клинических исследованиях в последний месяц (рис. 4).

Если у наблюдаемого пациента основной группы на фоне терапии мельдонием возникало серьезное нежела-

		ЖЕНЩИНЫ										МУЖЧИНЫ											
		некурящие					курящие					Возраст,	некурящие					курящие					
												годы											
Систолическое АД, мм рт.ст.	180	7	8	9	10	12	13	15	17	19	22	65	14	16	19	22	26	26	30	35	41	47	
	160	5	5	6	7	8	9	10	12	13	16	9	11	13	15	16	18	21	25	29	34		
	140	3	3	4	5	6	6	7	8	9	11	6	8	9	10	13	13	15	17	20	24		
	120	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	4	5	6	7	9	9	10	12	14	17		
	180	4	4	5	6	7	8	9	10	11	13	60	9	11	13	15	18	18	21	24	28	33	
	160	3	3	3	4	5	5	6	7	8	9	6	7	9	10	12	12	14	17	20	24		
	140	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9	8	10	12	14	17		
	120	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12		
	180	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	55	6	7	8	10	12	12	13	16	19	22	
	160	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5	4	5	6	7	8	8	9	11	13	16		
	140	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	5	6	5	6	8	9	11		
	120	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8		
	180	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	50	4	4	5	6	7	7	8	10	12	14	
	160	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	3	3	4	5	5	6	7	8	10		
	140	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	4	5	6	7		
	120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	5		
	180	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	40	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	
	160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3		
	140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2		
	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1		
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8			4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
		Холестерин, ммоль/л																					

Рис. 2. Шкала оценки риска сердечно-сосудистых событий (SCORE).

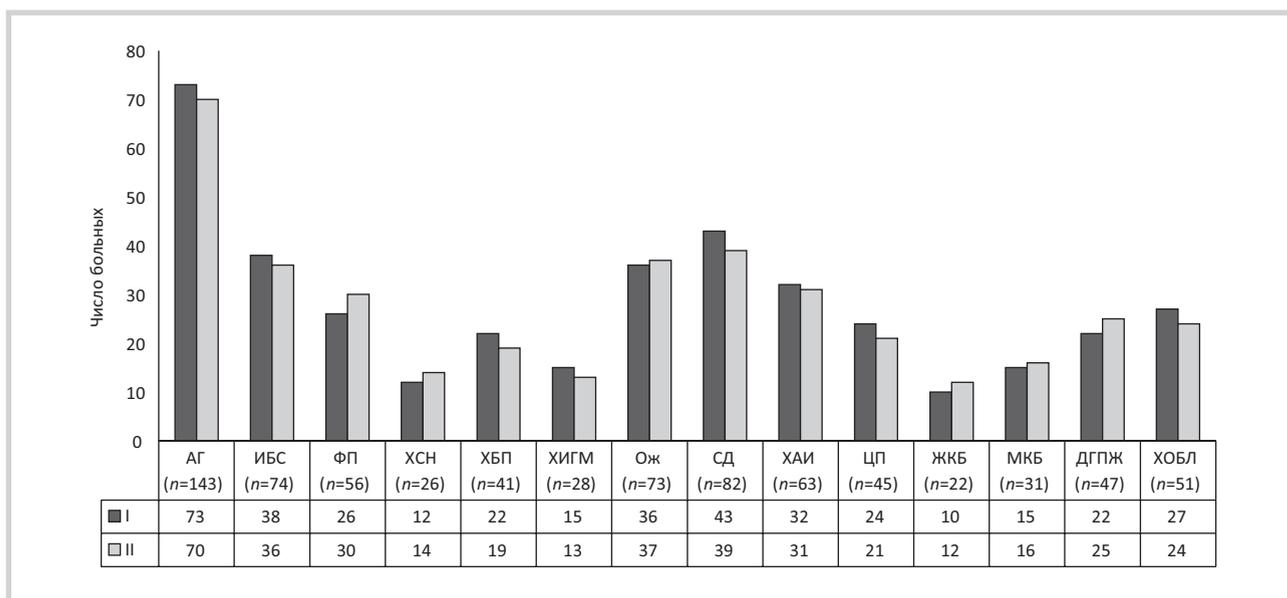
тельное явление, генез которого был доказан причинно-следственной связью с приемом компонентов исследуемого препарата, то лечение корректорами метаболизма прекращали. В случае хорошей переносимости мельдония повторный идентичный курс лечения препаратом проводили в дневном стационаре через полгода (180 дней). Период амбулаторного наблюдения за включенными в исследование пациентами составил 360 дней. Этапы проведенного исследования представлены схематически на рис. 5.

Все скрининговые процедуры подразумевали общеклинический осмотр больного, сбор жалоб и анамнеза, стратификацию рисков по опроснику SCORE, Фрамингемской шкале и анкете карты самоочета «ПАС», а также получение письменного информированного согласия пациента на участие в настоящем исследовании.

Сбор информации о нежелательных явлениях начинался с момента подписания пациентом информированного согласия. Конечными точками исследования являлись смерть от всех причин, развитие ОКС, ОИМ, ТИА, ОИГМ,

**Таблица 2. Фрамингемская шкала оценки индивидуального риска развития инсульта**

		Возраст, годы										
		до 57	57—59	60—62	63—65	66—68	69—71	72—74	75—77	78—80	81—83	84—86
		Соответствующий балл										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		Систолическое артериальное давление (мужчины) (мм рт.ст.)										
		95—105	106—116	117—126	127—137	138—148	149—159	160—170	171—181	182—191	192—202	203—213
		Соответствующий балл без лечения										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		Соответствующий балл на фоне лечения										
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		Систолическое артериальное давление (женщины) (мм рт.ст.)										
		95—104	105—114	115—124	125—134	135—144	145—154	155—164	165—174	175—184	185—194	195—204
		Соответствующий балл без лечения										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		Соответствующий балл на фоне лечения										
		6	6	7	7	7	8	8	8	9	9	10
		Сопутствующие заболевания и вредные привычки										
		Нозология		Нет		Есть (мужчины)		Есть (женщины)				
		Соответствующий балл										
		Сахарный диабет		0		2		3				
		Курение		0		3		3				
		ИБС, перемежающаяся хромота		0		3		2				
		Аритмия		0		4		6				
		ГЛЖ (по ЭКГ)		0		6		4				



**Рис. 3. Коморбидная патология и ее осложнения во всех исследуемых подгруппах больных, n=189.**

алкогольного делирия, а также экстренная госпитализация по поводу декомпенсации кардио- и/или цереброваскулярной патологии и/или хронической алкогольной висцеропатии. Перечень процедур и сроки их проведения в клиническом исследовании представлены в **табл. 4**.

Обработку результатов осуществляли в программах Microsoft Excel и Statistica (version 6.0) с применением следующих статистических методик: вычисление среднего значения, стандартного отклонения, расчет достоверности и *t*-критерия Стьюдента, построение диаграмм и ги-

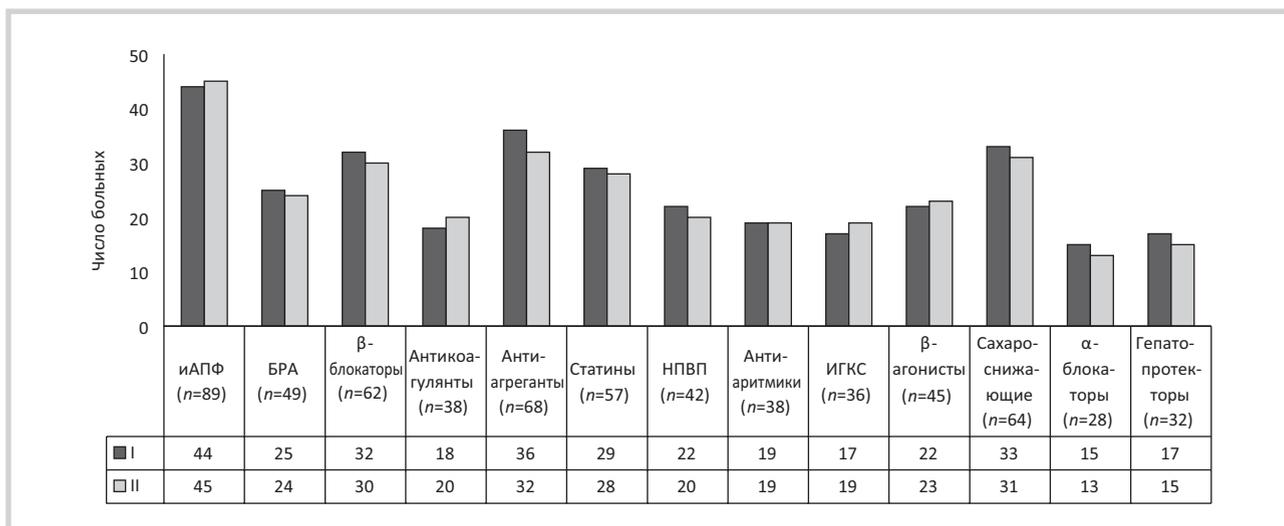


Рис. 4. Сопутствующая терапия во всех исследуемых подгруппах (I и II) больных, n=189.

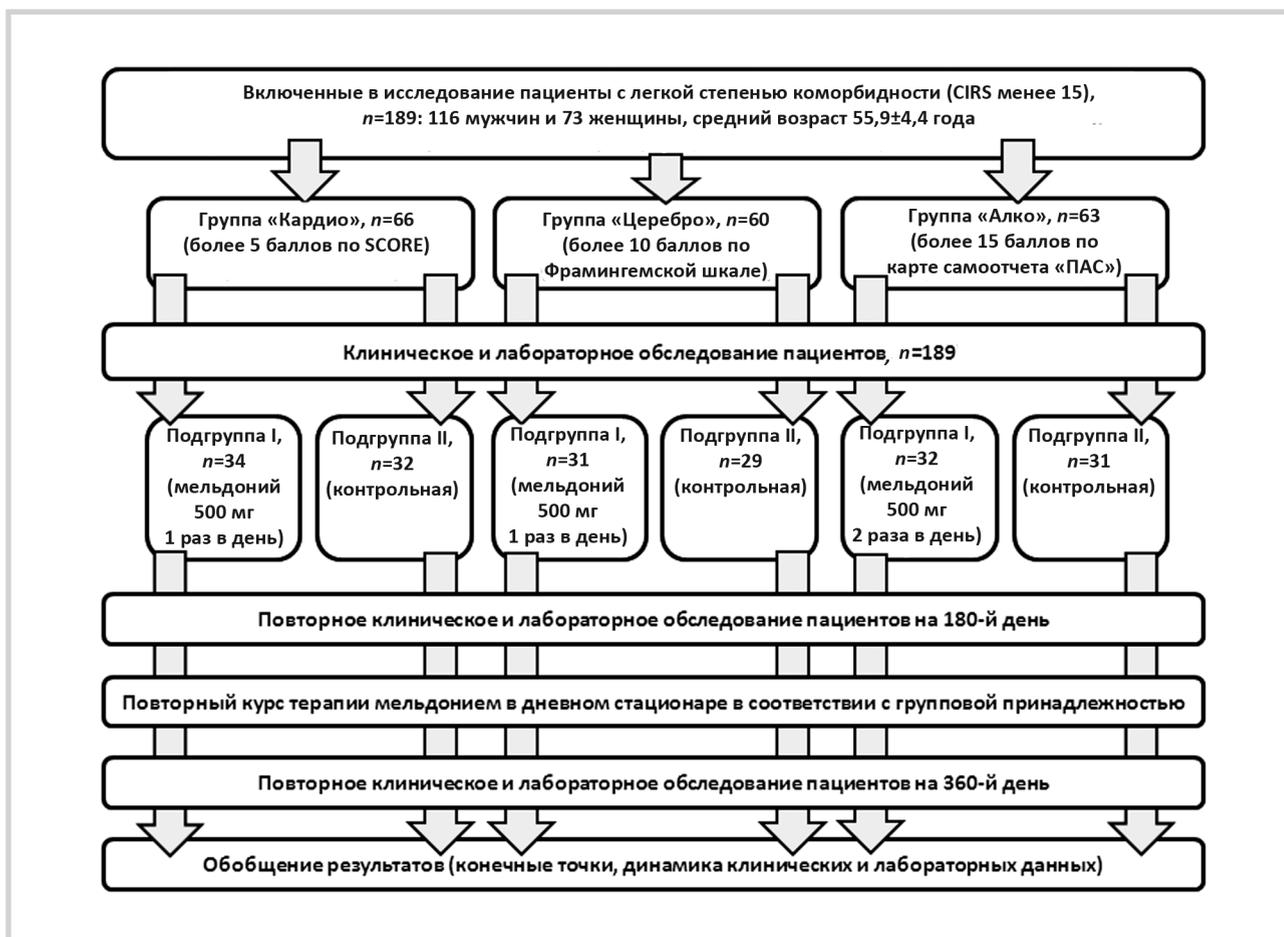


Рис. 5. Дизайн клинического исследования по оценке тяжести коморбидной патологии у пациентов дневных стационаров Москвы, n=547.

стограмм. Различия между подгруппами считали достоверно значимыми при  $p < 0,05$ .

Через 180 и 360 дней амбулаторного наблюдения у пациентов основной и контрольной (I и II) подгрупп пре-

Таблица 3. Анкета оценки риска алкогольного делирия (карты самоотчета «ПАС») у пациентов с ХАИ

Вопрос	Балл
Беспокойство и возбуждение	1
Бледность (холодная и влажная кожа)	1
Боль в области сердца	1
Гиперемия (чрезмерное покраснение лица)	1
Головная боль	1
Головокружение	1
Дрожание пальцев рук	1
Желание принять алкоголь	1
Желтушность кожных покровов	1
Изменение чувствительности кожи (повышение, снижение)	1
Нарушение стула (понос, запор)	1
Недомогание и утомляемость	1
Нервное напряжение	1
Носовые кровотечения	1
Обморочные состояния	1
Одышка	1
Отеки на ногах	1
Отечность лица	1
Отсутствие аппетита	1
Ощущение сердцебиения	1
Перебои в работе сердца	1
Повышенное отделение слюны	1
Потребность закурить	1
Потребность принять лекарство	1
Провалы в памяти о событиях, произошедших накануне	1
Раздражительность и озлобление	1
Рвота и тошнота	1
Рвота кровавая	1
Снижение полового влечения	1
Сухость во рту	1
Сыпь на коже	1
Чрезмерный аппетит	1
Чрезмерная жажда	1
Чрезмерная потливость (ночные поты)	1
Шатающаяся походка	1

терпел изменения ряд прогностических показателей и лабораторных параметров (табл. 5—10).

## Результаты и обсуждение

После 2 десятидневных курсов терапии мельдонием в дозе 500 мг в сутки в подгруппе I отмечалась более отчетливая, ранняя и устойчивая положительная тенденция изменения концентраций лабораторных показателей, чем в подгруппе II (см. табл. 5). Так, в подгруппах I число тромбоцитов уменьшилось на 9,1%, уровень глюкозы крови снизился на 10,4%, креатинина крови — на 8,1%, общего холестерина — на 11,4%, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — на 19,2%, фибриногена — на 22,9% при  $p < 0,05$ . Кроме того, уменьшился индекс (коэффициент) атерогенности (ИА) на 41,1% при  $p < 0,005$ , повысилась концентрация общего белка на 9,8%, альбуминов — на 11,2%, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — на 25%, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — на 8,1 при  $p < 0,05$ .

В подгруппах контроля число тромбоцитов уменьшилось на 2,6%, уровень глюкозы крови снизился на 2,1%, креатинина крови — на 2,2% при  $p > 0,05$ , общего холестерина — на 8,7 при  $p < 0,05$ , ЛПНП — на 4,2%, фибриногена — на 5,9%, а ИА — лишь на 4,9% при  $p > 0,05$ . Кроме того, концентрация общего белка повысилась на 4,1%, альбуминов — на 2,5%, а СКФ — лишь на 2,4% при  $p > 0,05$ .

Коморбидные больные с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в подгруппах с применением мельдония (I) имели лучшие клинические исходы, чем пациенты, которым в дневном стационаре не проводили курсовую цитопротективную терапию (см. табл. 6). Так, в подгруппах I частота случаев ОКС, закончившегося диагнозом ОИМ, снизилась на 6,5% при  $p < 0,05$ , общее число случаев ОИМ — на 3,4% при  $p > 0,05$ , а количество экстренных госпитализаций по поводу декомпенсации кардиологической патологии — на 16,1% при  $p < 0,05$  в сравнении с контрольными подгруппами. Кроме того, в основных подгруппах за время амбу-

Таблица 4. Процедуры клинического исследования и сроки их проведения

Процедуры исследования	День визита				
	1-й	10-й	180-й	190-й	360-й
Информированное согласие	X				
Скрининг и рандомизация	X				
Назначение исследуемого препарата	X		X		
Оценка сопутствующей терапии	X		X		
суммарного балла шкал	X		X		X
конечных точек		X	X	X	X
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	X		X		X
Гемоглобин, г/л	X		X		X
Тромбоциты, г/л	X		X		X
Лейкоциты, г/л	X		X		X
Общий белок, г/л	X		X		X
Альбумины, г/л	X		X		X
Глюкоза крови, ммоль/л	X		X		X
Гликированный гемоглобин, %	X		X		X
Креатинин, мкмоль/л	X		X		X
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	X		X		X
Общий холестерин, ммоль/л	X		X		X
ЛПНП, ммоль/л	X		X		X
ТГ, ммоль/л	X		X		X
ЛПВП, ммоль/л	X		X		X
ИА	X		X		X
Общий билирубин, мкмоль/л	X		X		X
АСТ, ед/л	X		X		X
АЛТ, ед/л	X		X		X
ЩФ, ед/л	X		X		X
Калий, ммоль/л	X		X		X
Натрий, ммоль/л	X		X		X
Фибриноген, г/л	X		X		X
АЧТВ, с	X		X		X
Тромбиновое время, с	X		X		X
Оценка неблагоприятных явлений		X	X	X	X

латорного наблюдения отмечено снижение числа гипертонических кризов и пароксизмов фибрилляции предсердий на 18,4 и 11,9% соответственно при  $p < 0,05$ .

После проведения двух 10-дневных курсов терапии мельдонием в дозе 500 мг в сутки в основных подгруппах по сравнению с контрольными была отмечена более выраженная положительная динамика концентраций ряда лабораторных показателей (см. табл. 7). Так, в подгруппах I число тромбоцитов уменьшилось на 8,5%, уровень глюкозы крови снизился на 10,6%, креатинина крови — на 11,2%, общего холестерина — на 14,6%, ЛПНП — на 21,4%, фибриногена — на 12,1% при  $p < 0,05$  и ИА — на 37,2% при  $p < 0,005$ . Кроме того, повысилась концентрация общего белка на 11,2%, альбуминов — на 16,1%, ЛПВП — на 18,2%, СКФ — на 11,1% при  $p < 0,05$ .

В подгруппах контроля число тромбоцитов уменьшилось на 3,4%, понизился уровень глюкозы крови на 4,3%, креатинина крови — на 4,2% при  $p > 0,05$ , общего холестерина — на 8,5% при  $p < 0,05$ ; ЛПНП — на 7,7%, фибриногена — на 3,1% при  $p > 0,05$ , а ИА снизился на 9,5% при  $p < 0,05$ . Кроме того, концентрация общего белка увеличи-

лась на 2,7%, альбуминов — на 6,6%, а СКФ — лишь на 2,8% при  $p > 0,05$ .

Коморбидные цереброваскулярных событий в основных подгруппах имели лучшие клинические исходы, чем подобные пациенты в контрольных (см. табл. 8). Так, на фоне превентивной терапии мельдонием частота развития ТИА была ниже на 7,4% при  $p < 0,05$ , число случаев ОИГМ — на 10,6% при  $p < 0,05$ , а количество экстренных госпитализаций по поводу декомпенсации цереброваскулярной патологии меньше на 10,8% при  $p < 0,05$ , чем в подгруппах пациентов, не получавших цитопротекторы в дополнение к традиционной терапии. Кроме того, в подгруппах I за время амбулаторного наблюдения было отмечено снижение числа случаев гипертонических кризов и пароксизмов фибрилляции предсердий на 15,8 и 16,2% соответственно при  $p < 0,05$ .

После проведения двух 10-дневных курсов терапии мельдонием в дозе 500 мг 2 раза в сутки в подгруппах I более заметно выражалась положительная тенденция изменения клинических и лабораторных параметров, чем в

Таблица 5. Динамика лабораторных показателей в группе «Кардио»,  $n=66$ ,  $M \pm m$ 

Показатель	До лечения		Через 180 дней		Через 360 дней	
	Подгруппа I	Подгруппа II	Подгруппа I	Подгруппа II	Подгруппа I	Подгруппа II
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,2±0,3	4,4±0,2	4,0±0,2	4,3±0,2	4,1±0,3	4,2±0,2
Гемоглобин, г/л	137,4±5,8	141,2±4,8	135,2±5,3	140,1±4,1	140,1±4,1	138,7±5,2
Тромбоциты, г/л	216,7±8,3*	225,1±6,9	210,8±9,8	228,1±8,1	197,1±7,4*	219,3±7,8
Лейкоциты, г/л	6,8±0,4	6,2±0,3	7,1±0,6	6,5±0,4	6,6±0,4	6,2±0,3
Общий белок, г/л	71,1±2,5*	70,2±2,1	74,5±1,8	71,1±1,9	78,8±2,3*	73,2±1,5
Альбумины, г/л	38,3±0,5*	39,2±0,3	40,4±0,6	39,1±0,4	43,1±0,9*	40,2±0,3
Глюкоза крови, ммоль/л	4,8±0,2*	4,7±0,3	4,5±0,4	4,6±0,5	4,3±0,4*	4,6±0,4
Гликированный гемоглобин, %	4,6±0,3	4,4±0,2	4,4±0,2	4,3±0,2	4,3±0,2	4,3±0,2
Креатинин, мкмоль/л	81,2±9,5*	79,1±8,2	77,5±7,5	78,2±8,3	74,6±5,1*	77,4±6,6
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	91,2±6,3*	90,1±6,8	96,3±4,6	91,6±5,1	99,1±5,2*	92,3±3,9
Общий холестерин, ммоль/л	4,4±0,3*	4,6±0,4*	4,1±0,2	4,5±0,3	3,9±0,3*	4,2±0,2*
ЛПНП, ммоль/л	2,6±0,2*	2,4±0,3	2,3±0,1	2,3±0,2	2,1±0,1*	2,3±0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,0±0,3	2,1±0,2	1,8±0,1	2,0±0,1	1,8±0,2	2,0±0,2
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,1*	0,9±0,1	1,1±0,1	0,9±0,1	1,2±0,1*	0,9±0,2
ИА	3,9±0,2*	4,1±0,2	2,7±0,1	4,0±0,2	2,3±0,1*	3,9±0,1
Общий билирубин, мкмоль/л	11,5±2,0	10,2±1,8	13,1±1,4	12,6±1,1	13,8±1,2	13,2±0,9
АСТ, ед/л	24,7±3,3	25,8±3,1	29,5±1,5	26,1±2,2	27,3±1,3	25,4±1,5
АЛТ, ед/л	22,1±3,5	24,3±2,8	24,9±2,1	25,2±1,6	23,7±1,7	24,1±1,2
ЩФ, ед/л	193,7±10,3	201,2±8,6	198,9±8,4	207,3±10,1	195,4±5,2	203,4±8,1
Калий, ммоль/л	3,9±0,6	3,7±0,4	3,7±0,2	3,5±0,1	3,7±0,3	3,4±0,2
Натрий, ммоль/л	139,4±1,8	141,2±1,2	137,6±1,1	137,1±1,3	141,3±1,0	139,8±1,4
Фибриноген, г/л	3,5±0,1*	3,4±0,2	3,1±0,1	3,3±0,2	2,7±0,1*	3,2±0,1
АЧТВ, с	29,3±2,7	31,1±2,1	31,2±1,9	32,1±1,4	33,8±0,7	31,3±0,4
Тромбиновое время, с	15,8±0,3	16,3±0,4	16,3±0,2	16,9±0,2	16,8±0,1	16,6±0,1

Примечание. \* — соответствует значению  $p < 0,05$  (при сравнении показателей внутри подгрупп).

Таблица 6. Конечные точки в группе «Кардио»,  $n=66$ 

Конечная точка	Подгруппа I, $n=34$	Подгруппа II, $n=32$
Смерть от всех причин	0 (0%)	0 (0%)
ОКС	1 (2,9%)*	3 (9,4%)*
ОИМ	1 (2,9%)	2 (6,3%)
ТИА	0 (0%)	0 (0%)
ОИГМ	0 (0%)	0 (0%)
Алкогольный делирий	0 (0%)	0 (0%)
Экстренная госпитализация по поводу декомпенсации кардиологической патологии	2 (5,8%)*	7 (21,9%)*

Примечание. \* — соответствует значению  $p < 0,05$  (при сравнении подгрупп).

подгруппах II (см. табл. 9). Так, в подгруппах I концентрация лейкоцитов уменьшилась на 17,7%, креатинина крови — на 16,7% при  $p < 0,05$ , общего билирубина — на 32,3% при  $p < 0,005$ , аспарагиновой трансминазы (АСТ) — на 45,2% при  $p < 0,005$ , щелочной фосфатазы (ЩФ) — на 13,6%, ИА снизился на 17,6% при  $p < 0,05$ . Кроме того, концентрация общего белка повысилась на 9,5%, альбуминов — на 14,6, ЛПВП — на 10%, СКФ — на 12,3% при  $p < 0,05$ .

В подгруппах контроля число лейкоцитов уменьшилось на 5,4%, уровень креатинина крови — на 5,2%, общего билирубина — на 14,8% при  $p < 0,05$ , АСТ — на 29,2% при  $p < 0,005$ , ЩФ — на 11,2% при  $p < 0,05$ , а ИА снизился лишь на 2,7% при  $p > 0,05$ . Кроме того, концентрация об-

щего белка повысилась на 2,9%, альбуминов — на 3,6%, а СКФ возросла лишь на 4,6% при  $p > 0,05$ .

В подгруппах I коморбидные больные с высоким риском развития осложнений неотложных алкоголь-ассоциированных состояний и хронической алкогольной висцеропатии имели лучшие клинические исходы и прогноз, чем подобные пациенты в подгруппах II (см. табл. 10). Так, на фоне превентивной терапии мельдонием частота развития алкогольного делирия была ниже на 19,7% при  $p < 0,05$  в основных подгруппах по сравнению с контрольными, а количество экстренных госпитализаций по поводу декомпенсации хронической алкогольной висцеропатии после проведенной терапии мельдонием в составе

**Таблица 7. Динамика лабораторных показателей в группе «Церебро», n=60, M±m**

Показатель	Исходно		Через 180 дней		Через 360 дней	
	подгруппа I	подгруппа II	подгруппа I	подгруппа II	подгруппа I	подгруппа II
Эритроциты, Т/л	4,6±0,4	4,3±0,3	4,4±0,3	4,2±0,2	4,5±0,3	4,2±0,1
Гемоглобин, г/л	140,5±3,9	139,1±3,5	136,2±4,1	135,2±3,6	137,2±3,2	138,1±3,5
Тромбоциты, г/л	222,1±5,9*	218,1±8,3	208,2±7,1	211,4±4,3	203,2±3,4*	210,6±5,3
Лейкоциты, г/л	6,1±0,2	5,8±0,2	6,5±0,4	6,2±0,5	6,4±0,3	6,3±0,2
Общий белок, г/л	69,8±1,7*	71,1±1,5	73,1±2,3	72,7±2,1	78,6±1,9*	73,1±0,9
Альбумины, г/л	37,1±0,3*	38,1±0,2	39,9±0,4	39,4±0,2	44,2±0,8*	40,8±0,4
Глюкоза крови, ммоль/л	4,7±0,3	4,6±0,2	4,5±0,7	4,5±0,2	4,2±0,1	4,4±0,3
Гликированный гемоглобин, %	4,5±0,2	4,6±0,1	4,5±0,4	4,5±0,8	4,3±0,3	4,4±0,3
Креатинин, мкмоль/л	85,7±7,3*	81,3±5,9	80,8±4,2	79,3±4,9	76,1±3,8*	77,9±5,2
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	86,5±3,1*	89,3±5,2	94,2±3,7	90,3±4,9	97,3±4,1*	91,9±3,5
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±0,4*	4,7±0,5*	4,3±0,3	4,5±0,2	4,1±0,2*	4,3±0,2*
ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,3*	2,6±0,2	2,4±0,1	2,5±0,1	2,2±0,1*	2,4±0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,1±0,3	2,0±0,3	1,9±0,2	2,0±0,2	1,8±0,1	1,9±0,1
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,1*	0,9±0,1	1,1±0,1	0,9±0,1	1,1±0,1*	0,9±0,2
ИА	4,3±0,2*	4,2±0,2*	3,3±0,1	4,0±0,1	2,7±0,1*	3,8±0,1*
Общий билирубин, мкмоль/л	13,1±1,4	11,4±1,1	12,5±1,1	11,3±1,2	12,4±1,1	10,2±0,5
АСТ, ед/л	21,3±2,9	23,1±2,5	22,3±2,5	24,2±2,4	23,1±2,1	25,1±1,6
АЛТ, ед/л	18,3±2,1	20,4±2,2	19,9±1,3	22,4±1,2	21,3±1,4	23,5±1,6
ЩФ, ед/л	187,4±8,5	196,6±4,6	193,5±3,9	190,4±8,1	195,5±3,2	194,5±5,8
Калий, ммоль/л	4,1±0,3	3,8±0,2	4,2±0,1	4,1±0,2	4,1±0,2	4,2±0,1
Натрий, ммоль/л	142,1±2,5	138,6±1,1	140,4±2,1	137,1±1,2	141,7±1,3	137,6±1,2
Фибриноген, г/л	3,3±0,1*	3,2±0,1	3,1±0,1	3,2±0,2	2,9±0,1*	3,1±0,1
АЧТВ, с	28,3±1,3	27,1±1,7	31,1±1,2	28,2±1,1	32,4±0,3	29,9±0,5
Тромбиновое время, с	15,1±0,2	15,9±0,2	15,3±0,3	16,1±0,2	16,1±0,2	16,4±0,1

Примечание. \* — соответствует значению  $p < 0,05$  (при сравнении показателей внутри подгрупп).

**Таблица 8. Конечные точки в группе «Церебро», n=60, M±m**

Конечная точка	Подгруппа I, n=31	Подгруппа II, n=29
	абс. (%)	
Смерть от всех причин	0 (0)	0 (0)
ОКС	0 (0)	0 (0)
ОИМ	0 (0)	0 (0)
ТИА	2 (6,4)*	4 (13,8)*
ОИГМ	1 (3,2)*	4 (13,8)*
Алкогольный делирий	0 (0)	0 (0)
Экстренная госпитализация по поводу декомпенсации цереброваскулярной патологии	2 (6,4)*	5 (17,2)*

Примечание. \* — соответствует значению  $p < 0,05$  (при сравнении подгрупп).

комплексной терапии основного заболевания было меньше на 36,7% при  $p < 0,005$ .

Таким образом, результаты проведенного клинического исследования мельдония дигидрата (Идринол) в условиях дневного стационара продемонстрировали его роль в прогнозе коморбидных больных группы высокого риска и профилактике кардио- и цереброваскулярных катастроф, а также осложнений неотложных алкоголь-ассоциированных состояний и хронической алкогольной висцеропатии. Показаны положительные эффекты мельдония в отношении замедления прогрессирования дислипидемии, уменьшения инсулинорезистентности, улучшения реологических свойств крови, подавления хронического системного воспаления, а также доказана его роль в профилактике сосудистого поражения почек и предотвращении токсической (этаноловой) энцефалопатии, что подтверждает универсальность цитопротективного влияния мельдония. Данные эффекты авторы объясняют положительным влиянием препарата на метаболические (белковые, липидные, углеводные) и энергетические процессы, нарушения которых лежат в основе большинства нозологий и усугублены коморбидностью.

демии, уменьшения инсулинорезистентности, улучшения реологических свойств крови, подавления хронического системного воспаления, а также доказана его роль в профилактике сосудистого поражения почек и предотвращении токсической (этаноловой) энцефалопатии, что подтверждает универсальность цитопротективного влияния мельдония. Данные эффекты авторы объясняют положительным влиянием препарата на метаболические (белковые, липидные, углеводные) и энергетические процессы, нарушения которых лежат в основе большинства нозологий и усугублены коморбидностью.

**Таблица 9. Динамика лабораторных показателей в группе «Алко», n=63, M±m**

Показатель	Исходно		Через 180 дней		Через 360 дней	
	подгруппа I	подгруппа II	подгруппа I	подгруппа II	подгруппа I	подгруппа II
Эритроциты, Т/л	3,9±0,3	4,2±0,2	4,0±0,3	4,3±0,1	4,1±0,3	3,0±0,2
Гемоглобин, г/л	133,1±4,7	138,3±3,9	137,4±4,1	132,4±2,9	129,5±5,1	131,4±6,1
Тромбоциты, г/л	236,4±5,2	229,7±4,5	230,5±6,4	234,4±5,9	228,3±3,9	246,2±3,5
Лейкоциты, г/л	7,9±0,3*	7,4±0,2	7,2±0,4	7,2±0,2	6,5±0,3*	7,0±0,1
Общий белок, г/л	66,3±1,9*	68,3±2,2	69,1±2,1	69,2±1,4	73,3±1,3*	70,4±1,3
Альбумины, г/л	33,8±0,4*	34,5±0,4	36,7±0,3	35,2±0,1	39,6±0,3*	35,8±0,4
Глюкоза крови, ммоль/л	4,3±0,2	4,5±0,3	4,4±0,3	4,6±0,2	4,2±0,3	4,4±0,3
Гликированный гемоглобин, %	4,4±0,2	4,5±0,1	4,4±0,1	4,4±0,3	4,3±0,1	4,4±0,1
Креатинин, мкмоль/л	91,1±5,6*	86,3±3,9	86,4±6,4	84,3±6,5	75,9±4,3*	81,8±4,9
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	83,5±4,7*	84,2±4,5	88,4±3,5	87,4±3,8	95,2±3,3*	88,3±3,6
Общий холестерин, ммоль/л	4,0±0,2	4,2±0,3	3,9±0,2	4,3±0,2	3,8±0,2	4,1±0,2
ЛПНП, ммоль/л	2,3±0,1	2,4±0,2	2,2±0,1	2,3±0,1	2,2±0,1	2,2±0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,2±0,2	2,1±0,1	1,9±0,1	2,0±0,2	1,9±0,2	2,1±0,1
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,1*	0,9±0,1	1,0±0,1	0,9±0,1	1,0±0,1*	0,9±0,1
ИА	3,4±0,1*	3,7±0,2	2,9±0,1	3,8±0,2	2,8±0,1*	3,6±0,1
Общий билирубин, мкмоль/л	19,5±3,0*	18,2±1,8*	16,7±2,6	16,8±1,6	13,2±1,2*	15,5±0,5*
АСТ, ед/л	56,8±4,6*	50,3±4,1*	42,3±3,6	41,4±2,9	31,1±1,6*	35,6±1,3*
АЛТ, ед/л	29,1±2,4	26,4±2,2	26,3±2,5	25,7±1,8	25,4±1,3	25,6±1,4
ЩФ, ед/л	221,5±15,4*	232,2±14,1	201,5±9,5	213,5±11,3	191,3±3,9*	206,3±5,3
Калий, ммоль/л	3,5±0,4	3,6±0,2	3,7±0,3	3,6±0,1	3,8±0,2	3,5±0,1
Натрий, ммоль/л	143,5±1,2	138,3±2,5	140,6±1,2	135,6±1,7	141,8±1,6	137,5±1,2
Фибриноген, г/л	3,1±0,1	2,9±0,1	3,0±0,1	3,1±0,2	2,8±0,1	3,0±0,1
АЧТВ, с	31,2±1,4	30,5±1,5	30,4±1,2	31,4±1,0	29,7±0,6	30,2±0,3
Тромбиновое время, с	16,1±0,1	15,4±0,2	14,8±0,2	15,1±0,1	14,7±0,1	15,2±0,1

Примечание. \* — соответствует значению  $p < 0,05$  (при сравнении показателей внутри подгрупп).

**Таблица 10. Конечные точки исследования в группе «Алко» (n=63)**

Конечная точка	Подгруппа I, n=32	Подгруппа II, n=31
	абс. (%)	
Смерть от всех причин	0 (0)	0 (0)
ОКС	0 (0)	0 (0)
ОИМ	0 (0)	0 (0)
ТИА	0 (0)	0 (0)
ОИГМ	0 (0)	0 (0)
Алкогольный делирий	3 (9,4)*	9 (29,1)*
Экстренная госпитализация по поводу декомпенсации хронической алкогольной висцеропатии	12 (37,5)*	23 (74,2)*

Примечание. \* — соответствует значению  $p < 0,05$  (при сравнении подгрупп).

## Заключение

Результаты проведенного клинического исследования мельдония дигидрата (Идринол) в условиях дневного стационара показали высокую эффективность мельдония, а также его безопасность в отношении гемодинамических, электролитных, печеночных и других показате-

телей, что делает целесообразным включение данного препарата в формуляр лекарственных средств дневного стационара для превентивного курсового парентерального применения согласно разработанной методике (10-дневный курс не реже 1—2 раз в год) у больных высокого риска развития социально значимых заболеваний и их осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

- Wolff AA, Rotmensch HH, Stanley WC, Ferrari R. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective. *Heart Fail Rev.* 2002;7(2):187-203. doi:10.1023/a:1015384710373.
- Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J.* 2004;25(8):634-641. doi:10.1016/j.ehj.2004.02.018.
- van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? *Cardiovasc Res.* 2004;61(2):218-226. doi:10.1016/j.cardiores.2003.11.014.
- Pilz S. Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6.85-year follow-up of 3315 patients after coronary angiography. *Eur Heart J.* 2007;28(22):2763-2769. doi:10.1093/eurheartj/ehm343.
- Men T. Russian mortality trends for 1991—2001: analysis by cause and region. *BMJ.* 2003;327(7421):964. doi:10.1136/bmj.327.7421.964.
- Laine H, Katoh C, Luotolahti M. Myocardial oxygen consumption is unchanged but efficiency is reduced in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1999;100(24):2425-2430. doi:10.1161/01.cir.100.24.2425.
- Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* Ed. Zipes D., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005:457-490.
- Konhilas JP, Leinwand LA. Partnering up for cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 2006;98(8):985-987 and *Comment Circ Res.* 2006;98(8):1089-1097.
- Бадаева С.В. Факторы риска гипертрофии миокарда при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ.* 2008;2:94-104.
- Krishnan E. Hyperuricemia and Incident Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2:556-562.
- Асташкин Е.И. Коррекция энергетического обмена в миокарде — новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце и метаболизм.* 2008;21:1-3.
- Schulze PC. Myocardial lipid accumulation and lipotoxicity in heart failure. *J Lipid Res.* 2009;50:2137-2138.
- Edgar D, Shabalina I, Camara Y, Wredenberg A, Calvaruso MA, Nijtmans L, Nedergaard J, Cannon B, Larsson NG, Trifunovic A. Random point mutations with major effects on protein-coding genes are the driving force behind premature aging in mtDNA mutator mice. *Cell Metab.* 2009;10(2):131-138.
- Lango R, Smolenski RT, Narkiewicz M. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res.* 2001;51(1):21-29.
- Siliprandi N, Di Lisa F, Menabo R. Propionyl-L-carnitine: biochemical significance and possible role in cardiac metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991;5(Suppl. 1):17-24.
- Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II) TRIMetazidine in POLand. *Eur Heart J.* 2001;22:2267-2274.
- Makolkin V, Osadchiy K. Trimetazidine modified release in the treatment of stable angina. TRIUMPH Study. *Clin Drug Invest.* 2004;24(12):731-738.
- Шилов А.М. Место препаратов с метаболической направленностью в лечении ишемических синдромов. *Фарматека.* 2013;13:81-86.
- Schofield RS, Hill JA. The use of ranolazine in cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11(1):117-123.
- Wolff AA. The MARISA investigators and CV therapeutics. MARISA: Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina. *J Amer Coll Cardiology.* 2000;35(Suppl. A):408.
- Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(3):309-316.
- Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Amer Coll Cardiology.* 2004;43(8):1375-1382.
- Scirica BM, Morrow DA, Hod H. Effect of Ranolazine, an Anti-anginal Agent With Novel Electrophysiological Properties, on the Incidence of Arrhythmias in Patients With Non—ST-Segment—Elevation Acute Coronary Syndrome. Results From the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non—ST-Elevation Acute Coronary Syndrome—Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2007;116:1647-1652.
- Lopaschuk GD, Wall SR, Olley PM. Etomoxir, a carnitine palmitoyltransferase I inhibitor, protects hearts from fatty acid-induced ischemic injury independent of changes in long chainacylcarnitine. *Circ Res.* 1988;63(6):1036-1043.
- Turcani M., Rupp H. Etomoxir improves left ventricular performance of pressure-overloaded rat heart. *Circulation.* 1997;96(10):3681-3686.
- Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol — induced mitochondrial dysfunction. *Res Commun Chem Phatol Pharmacol.* 1999;64:157-160.
- Dzerve V, Matisone D, Pozdnyakov Y, Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. *Sem Cardiovasc Med.* 2010;16(3):1-8.
- 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):544-551.
- Дзерве В. Результаты исследования MILSS II. *Квітень.* 2010;7:236.
- Михин В.П., Чернятина М.А., Панченко Г.В., Харченко А.В. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома. *Кардиология.* 2014;11:11-19.
- Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных со стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2005;3:18-22.
- Калвиныш И.Я. Новые патогенетические факторы развития и подходы к лечению атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;5:87-90.

Поступила 20.05.2015