

©А.Л. Верткин, А.С. Сычева, А.Л. Кебина, А.В. Носова, К.А. Урянская, Х.М. Газикова, 2020

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А.Л. ВЕРТКИН¹, В.Н. ШИШКОВА^{1, 2}, А.С. СЫЧЕВА¹, А.Л. КЕБИНА¹, А.В. НОСОВА¹, К.А. УРЯНСКАЯ¹, Х.М. ГАЗИКОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

²ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации» Департамента здравоохранения города Москвы

Цель – оценка применения препарата Милдронат® как корректора метаболизма у пациентов с коронавирусной пневмонией и хронической сердечной недостаточностью

Материалы и методы. В открытое краткосрочное исследование было отобрано 77 человек с пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией, и с патологией сердца; из них 59 человек получили в качестве метаболической поддержки Милдронат®, у 18 аналогичных коморбидных пациентов применялась только стандартная терапия. Помимо стандартных исследований, пациентам выполнялась оценка уровней С-реактивного белка (СРБ), Д-димера, креатинина, лактатдегидрогеназы на первый день госпитализации и при выписке. Оценивались сроки госпитализации, динамика симптомов сердечно-сосудистых заболеваний по шкале оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС), выраженность астении по шкале MFI-20, качество жизни по шкале EQ-5D.

Результаты. Выявлено сокращение сроков госпитализации в группе препарата Милдронат® по сравнению с контрольной группой, различие было статистически достоверно ($p \leq 0,01$). Лабораторные показатели и их динамика не имели достоверных различий между группами, однако в группе, получавшей Милдронат®, было отмечено достоверное ($p \leq 0,01$) снижение уровня СРБ и Д-димера к моменту выписки. Результаты оценки по шкалам ШОКС, MFI-20, EQ-5D не показали статистически достоверных различий между пациентами в группах во время госпитализации, однако через 3 мес в группе препарата Милдронат® отмечалось значительное улучшение качества жизни ($p \leq 0,01$), снижение клинических проявлений ХСН по шкале ШОКС ($p \leq 0,01$), а также проявлений астении ($p \leq 0,01$).

Заключение. В настоящей работе впервые показано комплексное влияние препарата Милдронат® в плане улучшения не только параметров метаболизма, системы гемостаза, клинических проявлений ХСН, но и уменьшения выраженности симптомов, связанных в первую очередь с тяжелой постинфекционной астенией.

Ключевые слова: коронавирус, метаболизм, пневмония, хроническая сердечная недостаточность, мельдоний, Милдронат®.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.Л. Верткин, А.С. Сычева, А.Л. Кебина, А.В. Носова, К.А. Урянская, Х.М. Газикова. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. Терапия. 2020; 7: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.7.XX-XX>

OPTIONS OF METABOLIC SUPPORT IN CASE OF CORONAVIRAL INFECTION

VERTKIN A.L.¹, SHISHKOVA V.N.^{1, 2}, SYCHEVA A.S.¹, KEBINA A.L.¹, NOSOVA A.V.¹, URYANSKAYA K.A.¹, GAZIKOVA H.M.¹

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

²Center for speech pathology and neurorehabilitation of Moscow Healthcare Department

The aim of the research is to evaluate Mildronate® medicine as a metabolic corrector in coronaviral pneumonia and chronic heart failure patients.

Material and methods. In an open short-term study, 77 people were selected with coronaviral infection-caused pneumonia and heart disease; 59 persons from them received Mildronate® as a metabolic support, 18 similar comorbid patients received only standard therapy. In addition to standard studies, patients had an assessment of the levels of C-reactive protein (CRP), D-dimer, creatinine, lactate dehydrogenase on the first day of hospitalization and at discharge. The duration of hospitalization, the dynamics of symptoms of cardiovascular diseases according to the scale for assessing the clinical status of a patient with chronic heart failure (CHF) scale, the severity of asthenia according to the MFI-20 scale, and the quality of life according to the EQ-5D scale were estimated.

Results. There was fixed a decrease in hospitalization time in the Mildronate® group comparatively to the control group; the difference was statistically significant ($p \leq 0,01$). Laboratory indicators and their dynamics did not have significant differences between the groups, however, in the group receiving Mildronate®, there was a significant ($p \leq 0,01$) decrease in the level of CRP and D-dimer by the time of discharge. The results of the estimation on SHOKS, MFI-20, EQ-5D scales did not show statistically significant differences between patients in the groups during hospitalization, however, after 3 months in the Mildronate® group there was a significant improvement in the quality of life ($p \leq 0,01$), a decrease in clinical manifestations of chronic heart failure on the SHOKS scale ($p \leq 0,01$), as well as manifestations of asthenia ($p \leq 0,01$).

Conclusion. In this work, for the first time, the complex effect of Mildronate® is shown in improving not only the parameters of metabolism, the hemostasis system, clinical manifestations of chronic heart failure, but also reducing the severity of symptoms, the first stage with severe post-infectious asthenia.

Key words: coronavirus, metabolism, pneumonia, chronic heart failure, meldonium, Mildronate®.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Vertkin A.L., Shishkova V.N., Sycheva A.S., Kebina A.L., Nosova A.V., Uryanskaya K.A., Gazikova H.M. Options of metabolic support in case of coronaviral infection. *Therapy*. 2020; 7: XX-XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.7.XX-XX>

Коронавирусная инфекция, достигшая размеров пандемии и поразившая большинство стран, остается серьезной проблемой мировой медицины [1]. Особенности патогенеза заболевания связаны с масштабными системными нарушениями, требующими оценки и обязательной коррекции [2]. Иммунные сдвиги, нарушения в системе гемостаза и в работе многих внутренних органов требуют комплексной терапии и достаточно длительной реабилитации переболевших COVID-19 пациентов [3]. В силу тропности вируса к легочной ткани, а также вовлечения системы гемостаза в патологический процесс наибольшую значимость при коронавирусной инфекции имеют респираторный дистресс-синдром и разной степени выраженности проявления гипоксии [2, 4].

Гипоксия – патологическое состояние, обусловленное несоответствием между поступлением кислорода к тканям или способностью тканей использовать кислород и потребностью в нем. По классификации И.Р. Петрова выделяют 6 основных типов гипоксии:

- экзогенную – вследствие уменьшения парциального давления кислорода в крови,
- респираторную – вследствие недостаточного поступления кислорода из атмосферного воздуха в кровь;
- циркуляторную – вследствие недостаточности функции сердца и сосудистого тонуса, что приво-

дит к снижению количества крови, притекающей к тканям в единицу времени;

- гемическую – вследствие снижения уровня гемоглобина, способного присоединить кислород;
- тканевую – вследствие нарушения процессов биологического окисления, связанного с изменениями активности дыхательных ферментов, из-за чего ткани не могут использовать кислород, содержащийся в крови;
- смешанную.

Известно, что наиболее чувствительны к кислородной недостаточности центральная нервная система (ЦНС), миокард и почки. При острой гипоксии больше всего страдает функция высших отделов ЦНС, а при хронической – сердечно-сосудистой системы, дыхания, системы крови.

Лечение гипоксии предполагает два направления:

- этиотропное – устранение причины гипоксии;
- патогенетическое – устранение нарушений метаболизма, вызванных нехваткой кислорода.

Перспективным в этом плане представляется использование корректоров метаболизма – веществ, которые сами не являются субстратами, но корректируют отдельные метаболические процессы. «Идеальный» метаболический препарат должен препятствовать накоплению в клетках недоокисленных жирных кислот (ЖК) и тем самым предотвращать повреждение клеточных мембран,

усиливать поступление пирувата в клетки либо его образование из лактата путем активации гликолиза, а также предотвращать окислительный стресс, инактивируя активные формы кислорода, т.е. оказывать антиоксидантный и метаболический эффекты одновременно.

В течение длительного времени велись поиски лекарственных препаратов, которые могли бы предотвращать отрицательное действие гипоксии на клетки (цитопротекция) и корректировать нарушения метаболизма. В 1961 г. был запатентован первый антиоксидант в кардиологии – триметазидин: хотя механизм действия этого лекарственного средства длительное время оставался не ясен, его клиническая эффективность дала возможность развиваться новому направлению в терапии. Так в клиническую практику пришли парциальные ингибиторы β -окисления жирных кислот (pFOX – partial fatty acid oxidation inhibitors), повышающие эффективность использования кислорода и переключающие метаболизм миокарда на более экономные пути утилизации глюкозы [5]. А уже в начале 70-х гг. прошлого столетия был синтезирован новый представитель группы парциальных ингибиторов β -окисления жирных кислот – Милдронат® (мельдоний), оказывающий многофакторное действие на все базисные звенья патогенеза ишемического повреждения клеток. Сегодня Милдронат® является одним из наиболее активно применяемых в клинической практике кардиометаболических препаратов.

Механизм действия препарата Милдронат® связан с конкурентным ингибированием фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы, который катализирует процесс превращения гамма-бутиробетаина в карнитин [1]. Тем самым Милдронат® ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника гамма-бутиробетаина. Поскольку же карнитин способствует проникновению жирных кислот (ЖК) в клетку, где происходит процесс их β -окисления, то в условиях достаточного поступления кислорода из ЖК образуются макроэргические соединения в виде аденозинтрифосфата (АТФ).

Под влиянием препарата Милдронат® в тканях увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина и снижается концентрация карнитина, в результате чего в митохондрии поступает меньше длинноцепочечных ЖК (ДЦЖК). Другие парциальные ингибиторы окисления ЖК не способны предотвращать накопление в митохондриях активированных форм ДЦЖК – ацил-КоА и ацилкарнитина, а также предупреждать вредное влияние этих метаболитов на транспорт АТФ и клеточные мембраны [6].

Процессы окисления ЖК и глюкозы связаны между собой и находятся в реципрокной зависимости: если подавляется окисление ЖК, то

увеличивается потребление глюкозы. В условиях недостатка кислорода клетке выгоднее использовать окисление глюкозы, чем ЖК, так как для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода. Таким образом, Милдронат®, частично замедляя транспорт ЖК, уменьшает их окисление, в результате чего потребность клетки в кислороде уменьшается. Препарат предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ (ацилкарнитина и ацил-КоА) и вызванные ими повреждения клеток. Уменьшение скорости окисления ЖК включает альтернативную систему производства энергии – окисление глюкозы, которая на 12% эффективнее использует кислород для синтеза АТФ. И этот механизм также определяет цитопротективное действие препарата Милдронат® на ишемизированные клетки [7, 8]. Препарат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, поскольку система пируватдегидрогеназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы.

Милдронат® восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки [7, 9]. Сложные эфиры мельдония и гамма-бутиробетаина являются структуральными аналогами ацетилхолина. Милдронат®, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы. В результате увеличивается синтез оксида азота (NO), что приводит к миорелаксации, улучшению микроциркуляции и эндотелиальной функции [10].

Таким образом, мультимодальный механизм действия препарата Милдронат® в терапии сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) способствует адаптации клеточного метаболизма к ишемическим нарушениям, снижению периферического сосудистого сопротивления, улучшению микроциркуляции без «синдрома обкрадывания» и реологических свойств крови, положительному влиянию на углеводный и липидный обмен, а также повышению качества жизни пациентов. Его применение позволяет снизить лекарственную нагрузку на пациента, поскольку Милдронат® обладает целым спектром эффектов, недоступных другим препаратам-цитопротекторам (например, из групп антиоксидантов, антигипоксантов или других pFOX, не обладающих мультимодальным действием) и не воздействует на активность цитохрома P450 3A4, результатом чего является отсутствие межлекарственного взаимодействия [5].

Возвращаясь к коронавирусной инфекции, следует подчеркнуть, что в зоне риска развития ее тяжелых осложнений находятся в основном пациенты с хроническими ССЗ и ЦВЗ. При этом все последние рекомендации по ведению таких больных в условиях присоединения COVID-19

требуют строгого соблюдения режима применения всех препаратов, стабилизирующих течение кардиоваскулярных заболеваний, в том числе и метаболических цитопротекторов как элемента возможной терапевтической стратегии, предупреждающей развитие декомпенсации ССЗ [11]. В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка эффективности применения препарата Милдронат® в комплексной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в сочетании с коронавирусной пневмонией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое краткосрочное исследование было отобрано 80 человек, исключено 3 пациента в связи с летальным исходом. В испытуемую (основную) группу вошли 59 человек (35 женщин и 24 мужчины) с пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией, и с патологией сердца, которые получали в качестве метаболической поддержки Милдронат®. Препарат применялся в следующем режиме: раствор для инъекций (0,5 г/5 мл) по 1 г/сут внутривенно струйно в течение всей госпитализации с последующим переходом на амбулаторный пероральный прием капсул в дозе 500 мг 2 раза/сут сроком до 2 нед.

Контрольную группу составили 18 аналогичных коморбидных пациентов (12 женщин и 6 мужчин), у которых Милдронат® не применялся.

Критериями исключения из исследования служили:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- плохая переносимость исследуемого препарата пациентом, требующая прекращения терапии, предусмотренной протоколом;
- появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным дальнейшее участие больного в клиническом исследовании;
- в случаях нарушения протокола исследования:
 - ошибочное включение пациента, не соответствующего критериям включения и/или соответствующего критерии невключения;
 - некомплаентность пациента;
 - другие нарушения протокола, которые, по мнению исследователя, являются значительными.

Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента было получено информированное согласие.

Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп, принявших участие в исследовании, приведена в *таблицах 1 и 2*.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с коронавирусной пневмонией и хронической сердечной недостаточностью, получавших терапию препаратом Милдронат® (основная группа)

Характеристика	M±SD	Me (25–75%)
Возраст, лет	70±1,41	70 (62–80)
Пол	n	%
• женщины	35	59,3
• мужчины	24	40,7
Заболевание сердца	n	%
• постинфарктный кардиосклероз	17	28,8
• фибрилляция предсердий	5	8,5
• приобретенный порок аортального клапана	2	3,4
• ишемическая кардиомиопатия	35	59,3

Примечание: M±SD – среднее и стандартная ошибка среднего; Me (25–75%) – медиана, 25-й и 75-й процентиля.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с коронавирусной пневмонией и хронической сердечной недостаточностью, не получавших Милдронат® (контрольная группа)

Характеристика	M±SD	Me (25–75%)
Возраст, лет	68,1±2,16	66 (60–74)
Пол	n	%
• женщины	12	66,7
• мужчины	6	33,3
Заболевание сердца	n	%
• постинфарктный кардиосклероз	4	22,3
• фибрилляция предсердий	1	5,5
• приобретенный порок аортального клапана	1	5,5
• ишемическая кардиомиопатия	12	66,7

Примечание: M±SD – среднее и стандартная ошибка среднего; Me (25–75%) – медиана, 25-й и 75-й процентиля.

У пациентов оценивались уровни С-реактивного белка (СРБ), Д-димера, креатинина, лактатдегидрогеназы в первый день госпитализации и при выписке. Выполнялась оценка длительности госпитализации, динамики симптомов ССЗ по шкале ШОКС, выраженности астении по шкале MFI-20, качества жизни по шкале EQ-5D, удовлетворенности пациентами своим состоянием здоровья в первый, последний день госпитализации и через 3 мес.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении продолжительности госпитализации в группе препарата Милдронат® срок пребывания пациентов в стационаре составил 11,2±0,6 дня, тогда как в контрольной группе – 16,2±2,7 дня. Таким образом, Милдронат® способствовал снижению длительности госпитализации у пациентов с ССЗ и COVID-19, осложненной пневмонией: в основной группе данный показатель был на 5 дней меньше, чем в контроле (p <0,01) (рис. 1). Вероятно, это было связано со следующими клиническими фактами, полученными нами в настоящем исследовании.

Так, при анализе результатов шкалы оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) в группе препарата Милдронат® динамика баллов с момента поступления (5±0,15 баллов) до выписки (3,44±0,14 баллов) и через 3 мес составила 2 балла. В контрольной группе на момент поступления аналогичный показатель составлял 5,5±0,34 баллов, при выписке – 4±0,26 баллов, но через 3 мес показатель был равен 5,3±0,44 баллов. Таким образом, через 3 мес в группе препарата Милдронат® клинические проявления ХСН по шкале ШОКС были на 62,2% меньше, чем в контрольной группе (p <0,01).

Следует отметить, что в проведенных на сегодня клинических исследованиях у больных ХСН было доказано, что терапия препаратом Милдронат® способствовала повышению сократимости миокарда, увеличению толерантности к физической нагрузке, снижению функционального класса ХСН, а при сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) – урежению частоты приступов стенокардии, улучшению показателей липидного и углеводного обмена, а также значимому повышению качества жизни пациентов [12–14].

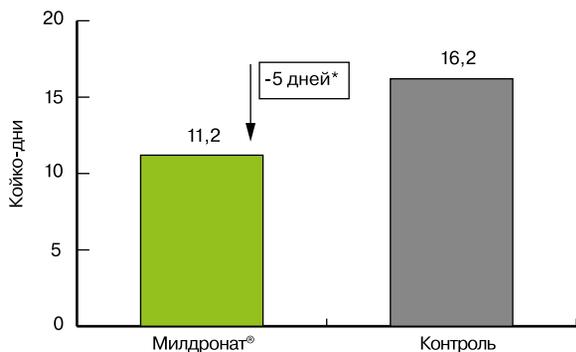
Динамика уровня СРБ представлена на рисунке 2. Нами был выявлен выраженный эффект препарата Милдронат® в плане снижения уровня воспалительного маркера СРБ у пациентов с ССЗ и

коронавирусной пневмонией (-55,8% на момент выписки относительно первого дня госпитализации; p <0,01), который, возможно, связан сразу с несколькими направлениями действия препарата. С одной стороны, ранее в серии исследований проф. Сергиенко И.В. с соавт. уже было показано протективное действие препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут у больных ИБС на состояние сосудистого воспаления, эндотелиальной функции и атерогенность липидного спектра, что подтверждалось в том числе достоверным снижением концентрации СРБ через 3 мес от начала терапии [15].

С другой стороны, было показано, что Милдронат® не только положительно влияет на параметры метаболизма, но и может оказывать иммуномодулирующее действие. Так, в ряде исследований препарат проявил свойства активного индуктора интерферона, активировал макрофаги, стимулировал реакцию розеткообразования Т- и В-лимфоцитов, а также оказывал защитное действие против вируса гриппа при его сочетании с профилактической вакциной [16, 17].

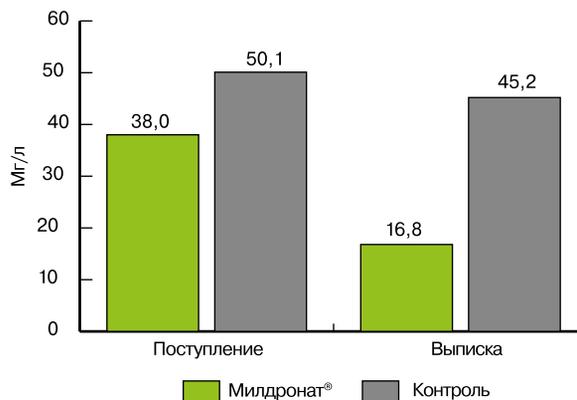
Данные свойства препарата Милдронат®, возможно, объясняют его влияние на концентрацию Д-димера, динамика которой в группах исследования представлена на рисунке 3. Известно, что СРБ, интерлейкины, Д-димер, а также другие цитокины и молекулы адгезии служат маркерами процессов воспаления и прокоагуляции, патогенетически связанных как с прогрессированием атеросклероза, так и с течением тяжелых инфекционных процессов. Так, в настоящем исследовании в группе пациентов, принимавших Милдронат®, было отмечено достоверное снижение уровня маркера тромботических осложнений у пациентов с ССЗ и COVID-19 Д-димера на 15,7% (p <0,05), а в группе контроля лишь на 4,6% (p <0,05). При этом достоверных изменений в уровнях креатинина, лактатдегидрогеназы, протромбинового времени, сывороточного ферритина в группах выявлено не было. Таким образом, можно предположить, что уменьше-

Рис. 1. Оценка длительности госпитализации в основной и контрольной группах исследования



Примечание: * – p <0,01 – зона статистической значимости при сопоставлении основной и контрольной групп исследования.

Рис. 2. Динамика показателей С-реактивного белка в основной и контрольной группах исследования



Примечание: достоверное (p <0,01) снижение уровня С-реактивного белка на 55,8% к концу госпитализации в группе препарата Милдронат®.

Рис. 3. Динамика уровня Д-димера в основной и контрольной группах исследования

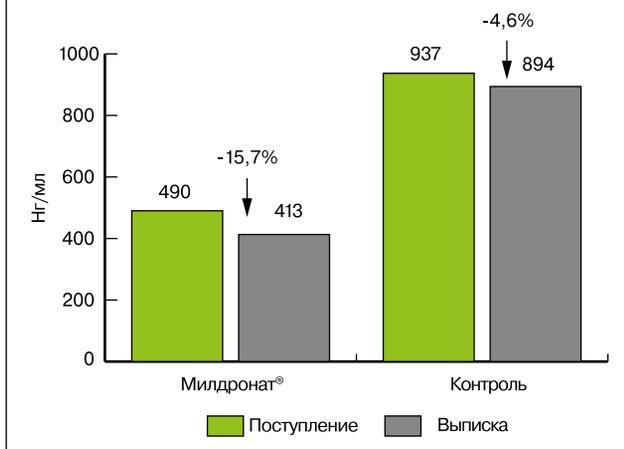
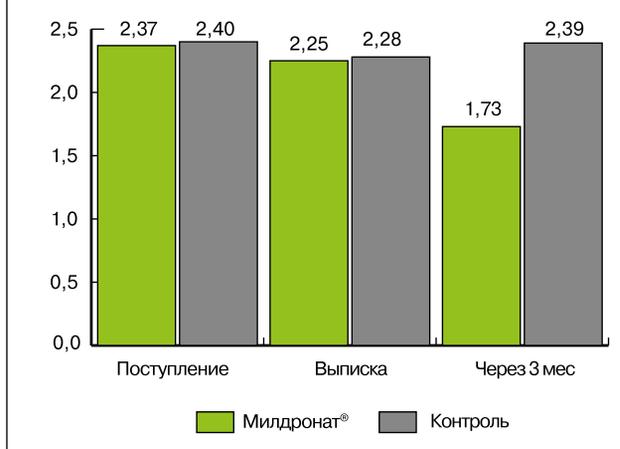


Рис. 4. Анализ результатов опросника качества жизни EQ-5D в основной и контрольной группах исследования



ние уровня указанных маркеров воспаления и прокоагуляции, отмеченное как в настоящем исследовании, так и в предыдущих работах, может расцениваться как положительный эффект комплексного действия препарата Милдронат®, обладающего доказанным антиатеросклеротическим и иммуномодулирующим действием.

Учитывая полученные данные, можно с уверенностью говорить о возможном влиянии препарата Милдронат® на уменьшение сроков госпитализации у пациентов с ХСН и COVID-19, улучшение оценки ими самочувствия по показателям визуально-аналоговой

шкалы (ВАШ), опроснику качества жизни и астении.

Так, проведенный нами анализ динамики баллов по ВАШ показал, что в группе пациентов, получавших Милдронат®, показатели удовлетворенности пациентами своим состоянием здоровья на момент госпитализации были выше ($0,6 \pm 0,01$ мм) по сравнению с контрольной группой ($0,44 \pm 0,22$ мм). Через 3 мес в группе препарата Милдронат® результат по шкале ВАШ составил $0,7 \pm 0,02$ мм, что было на 0,2 балла достоверно выше, чем в контроле ($0,5 \pm 0,03$ мм; $p < 0,01$) (рис. 4). Это говорит о хорошем пролонгированном эффекте препарата.

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!

- Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}
- Снижает частоту приступов стенокардии³
- Повышает физическую и умственную работоспособность⁴

Информация для специалистов здравоохранения
Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014 Торговое наименование: МИЛДРОНАТ® МНН: мельдоний. Лекарственная форма/состав: капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдоний дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл; Показания к применению: в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). Дополнительно (для раствора): гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. «Милдронат» в неврологии, обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012г. 2. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамули, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26-30. 3. «Милдронат» в кардиологии, обзор исследований, В.Я. Дзеве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат® ©Grindex, 2020

Добро пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Рис. 5. Динамика результатов теста удовлетворенностью состоянием здоровья по визуально-аналоговой шкале (мм) в основной и контрольной группах исследования

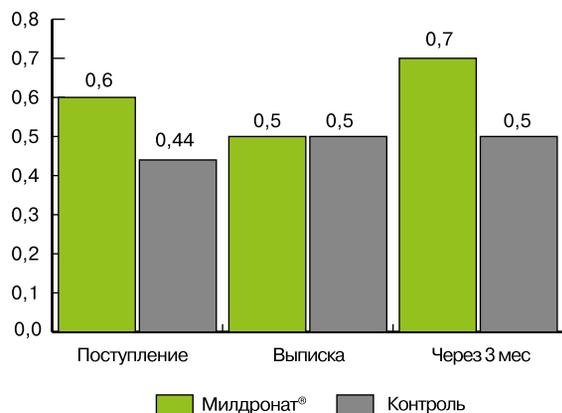
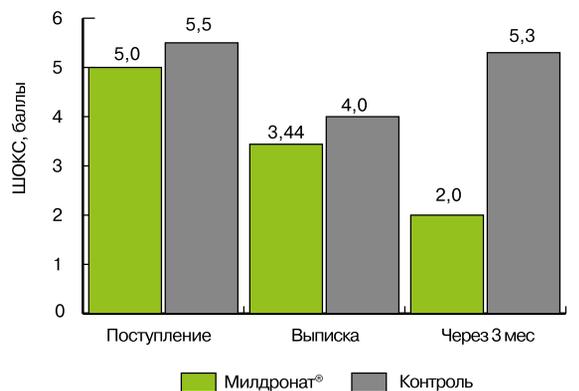
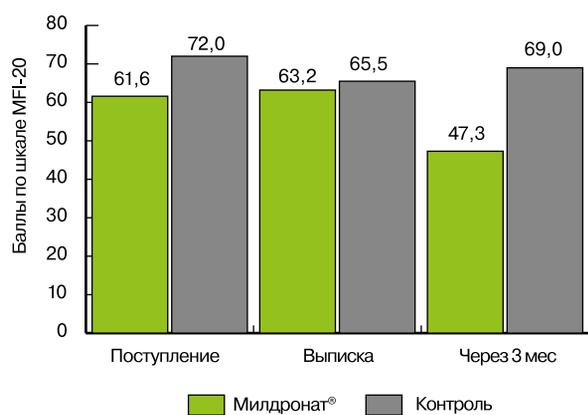


Рис. 6. Анализ результатов шкалы оценки клинического состояния больного хронической сердечной недостаточностью (ШОКС; в модификации В. Ю. Мареева)



Примечание: * – достоверное снижение баллов по шкале ШОКС в группе препарата Милдронат® по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Рис. 7. Оценка выраженности астении по шкале MFI-20 в основной и контрольной группах исследования



Схожий результат был получен при оценке показателей качества жизни. Через 3 мес в группе препарата Милдронат® отмечалось значительное достоверное улучшение этого параметра по опроснику EQ-5D: $-0,64$ балла относительно исходного уровня ($p \leq 0,01$). Этот результат был на $0,66$ баллов достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p \leq 0,01$), где через 3 мес значения опросника вернулись к значениям до госпитализации (рис. 5).

Результаты теста удовлетворенности пациентами состоянием своего здоровья и качеством жизни особенно ярко демонстрируют преимущество терапии с применением препарата Милдронат® через 3 мес от ее начала. Они свидетельствуют о значимом влиянии такой лечебной стратегии как на субъективные показатели самочувствия (ВАШ, показатель качества жизни), так и на объективно оцениваемые параметры сердечно-сосудистой системы в динамике. Так, в группе препарата Милдронат® проявления ХСН по шкале ШОКС снизились с 5 баллов на момент поступления до $1,73$ баллов через 3 мес терапии. В контрольной группе на момент поступления соответствующий показатель был равен 5,5 баллов, и, хотя снизился к моменту выписки до 4, через 3 мес составил 5,3 баллов (рис. 6). Таким образом, через 3 мес в основной группе исследования клинические проявления ХСН по шкале ШОКС были достоверно меньше на $62,2\%$, чем в контроле ($p \leq 0,01$).

Оценка астении в группе пациентов, получавших Милдронат®, выявила следующую динамику их состояния: при поступлении результаты по шкале MFI-20 составили $61,6 \pm 1,8$, при выписке – $63,2 \pm 1,4$, через 3 мес – $47,3 \pm 2$ баллов. В контрольной группе аналогичные показатели были равны $72 \pm 3,6$; $63,2 \pm 2,77$ и $69 \pm 3,47$ баллам соответственно. Таким образом, в группе препарата Милдронат® через 3 мес терапии проявления астении были значительно (на 21,7 баллов) и достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p \leq 0,01$) (рис. 7).

Полученные нами результаты необходимо также рассмотреть в тесной связи с вопросами этиопатогенетического лечения синдрома постинфекционной астении. Эта проблема и ранее обсуждалась в контексте сезонного роста заболеваемости острыми респираторными инфекциями, но стала особенно актуальной в связи с началом пандемии новой коронавирусной инфекции [18]. Поскольку наиболее частыми осложнениями COVID-19 становятся обострения и декомпенсация имеющихся хронических ССЗ и ЦВЗ, развитие пневмонии, полиорганной недостаточности, а уже после выздоровления – появление тяжелой постинфекционной астении, можно считать, что момент выбора препарата метаболической цитопротекции, обладающего противоастенической активностью, будет определяющим для дальнейшей тактики ведения пациента не только в стаци-

онаре, но и в течение всего дальнейшего периода восстановления после перенесенной инфекции [19]. Учитывая, что в патогенезе астенических расстройств ведущую роль играет энергетический дисбаланс, который развивается вследствие патологического процесса, связанного с ишемией, гипоксией или инфекционной интоксикацией, логично предположить, что эффективная терапия должна быть ориентирована на компенсацию большинства из возникших нарушений. Таким образом, применение препарата Милдронат® у пациентов с хроническими ССЗ и присоединившейся коронавирусной инфекцией можно считать оптимальной терапевтической стратегией, влияющей не только на улучшение показателей сердечно-сосудистой системы, но и параметры самочувствия в сочетании с профилактикой постинфекционных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленного исследования свидетельствуют прежде всего о повышении эффективности терапии больных ХСН в сочетании с COVID-19, осложнившейся пневмонией, на фоне добавления к базовому лечению препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут. Полученные данные согласуются с выводами ранее проведенных исследований. Вместе с тем в настоящей работе впервые было показано комплексное влияние препарата Милдронат® в плане улучшения не только параметров метаболизма, системы гемостаза, клинических проявлений ХСН, но и уменьшения выраженности симптомов, связанных в первую очередь с тяжелой постинфекционной астенией, которая является своего рода «визитной карточкой» коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Yi Y., Lagniton P.N.P., Ye S. et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int. J Biol Sci.* 2020; 16(10): 1753–66. doi: 10.7150/ijbs.45134.
3. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S. et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(7): 1059–63. doi: 10.1002/art.41285.
4. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П. COVID-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов. *Consilium Medicum.* 2020; 3: 12–20. [Belotserkovskaia Y.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. COVID-19: A Respiratory infection caused by new coronavirus: new data on epidemiology, clinical course, and patients management. *Consilium Medicum.* 2020; 3: 12–20 (In Russ.).]
5. Шишкова В., Капустина Л. Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов. *Врач.* 2018; 11: 3–11. [Shishkova V., Kapustina L. A rational approach to solving cardiometabolic problems in the therapy of comorbid patients. *Vrach.* 2018; 11: 3–11 (In Russ.).] doi: 10.29296/25877305-2018-11-01.
6. Дамброва М., Дайя Д., Лиепиньш Э. с соавт. Биохимические механизмы действия Милдроната в условиях ишемического стресса. *Врачебное дело.* 2004; 2: 68–74. [Dambrova M., Dajja D., Liepinsh E. et al. Biochemical mechanisms of action of Mildronat in ischemic stress. *Vrachebnoe delo.* 2004; 2: 68–74 (In Russ.).]
7. Сычева А.С., Царегородцев С.В., Кебина А.Л., Верткин А.Л. Эффективность применения мельдония в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Лечащий врач.* 2019; 2: 11–15. [Sycheva A.S., Tsaregorodtsev S.V., Kebina A.L., Vertkin A.L. The effectiveness of meldonium use in the complex treatment of patients with decompensated chronic heart failure. *Lechaschy vrach.* 2019; 2: 11–15 (In Russ.).]
8. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Пшеничникова В.В. с соавт. Мельдоний: эффективные точки применения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013; 2: 94–97. [Vertkin A.L., Khovasova N.O., Pshenichnikova V.V. et al. Meldonium: effective action points. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2013; 2: 94–97 (In Russ.).]
9. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Литвин Т.Г. Корректоры метаболизма – важное дополнение в профилактике послеоперационных нехирургических осложнений у больных отделений общей и сосудистой хирургии. *Медицинский алфавит.* 2012; 6: 27–34. [Vertkin A.L., Khovasova N.O., Litvin T.G. Metabolism correctors are an important addition to the prevention of postoperative non-surgical complications in patients with general and vascular surgery. *Meditinsky alfavit.* 2012; 6: 27–34 (In Russ.).]
10. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопротекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца. *Consilium medicum.* 2004; 5: 304–307. [Makolkin V.I., Osadchy K.K. The role of myocardial cytoprotection in optimizing the treatment of coronary heart disease. *Consilium medicum.* 2004; 5: 304–307 (In Russ.).]
11. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B. et al. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur. Heart J.* 2020; ehaa23. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
12. Skarda I., Klinecare D., Dzerve V. Modulation of myocardial energy metabolism with mildronate - an effective approach in the treatment of chronic heart failure. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences.* 2001; 55(2–3): 73–79.
13. Visokinskas A., Kalvins I., Knasiene J., Lesauskaite V. Use of Mildronate in geriatric patients with congestive heart failure. *Journal of The Indian Academy of Geriatrics.* 2005; 1(3): 110–13.
14. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y. et al. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. *Seminars in Cardiovascular Medicine.* 2010; 16: 3.
15. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. с 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: 10–14. [Sergienko I.V., Kukharchuk V.V., Gabrusenko S.A. et al. The assessment of effects of combined therapy with Mildronate on lipid profile, inflammatory factors and endothelium function in patients

- with ischemic heart disease. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 3: 10–14 [In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-3-10-14>.
16. Nikolaeva I.A., Prokopenko L.G. [Immunomodulating action of energizing drugs during dosed fasting]. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 1998; 3: 12–15.
 17. Orlov V.A., Sokolova V.I., Zamotaev I.P. et al. [Clinico-immunologic aspects of using mildronate in patients with bronchopulmonary diseases]. *Antibiot Khimioter*. 1990; 35(7): 47–50.
 18. Шишкова В.Н. Весенний сезон острых респираторных инфекций: что это означает для коморбидного пациента и как к нему подготовиться. *Лечебное дело*. 2019; 4: 122–128. [Shishkova V.N. Spring season of acute respiratory infections: what does it mean for comorbid patient and how to prepare for it. *Lechebnoe delo*. 2019; 4: 122–128 [In Russ.]]. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12166.
 19. Sellers S.A., Hagan R.S., Hayden F.G., Fischer W.A. The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017; 11(5): 372–93. doi: 10.1111/irv.12470.

Поступила/Received: 16.09.2020

Принята в печать/Accepted: 04.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аркадий Львович Верткин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: kafedrakf@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8975-8608

Вероника Николаевна Шишкова, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела нейрореабилитации ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 109240, г. Москва, ул. Николаямская, д. 20, стр. 1. Тел.: 8 (495) 637-83-63. E-mail: veronika-1306@mail.ru

Анна Владимировна Носова, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: nosova21@mail.ru

Анастасия Леонидовна Кебина, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: akebina@list.ru

Александра Сергеевна Сычева, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: docsycheva@gmail.com

Кристина Александровна Урьянская, ординатор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: kristi.uryanskaya@yandex.ru

Хеди Маулиевна Газикова, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: xadi.gazikova.94@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Arkady L. Vertkin, MD, professor, head of the Department of therapy, clinical pharmacology and emergency medical care of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: kafedrakf@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8975-8608

Veronika N. Shishkova, PhD, assistant of the Department of polyclinic therapy of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, senior researcher of the neurorehabilitation Department of Center for speech pathology and neurorehabilitation of Moscow Healthcare Department. Address: 109240, Moscow, 20/1 Nikoloyamskaya Str. Tel.: +7 (495) 637-83-63. E-mail: veronika-1306@mail

Anna V. Nosova, PhD, associate professor of the Department of therapy, clinical pharmacology and emergency medical care of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: nosova21@mail.ru

Anastasia L. Kebina, assistant of the Department of therapy, clinical pharmacology and emergency medical care of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: akebina@list.ru

Alexandra S. Sycheva, assistant of the Department of therapy, clinical pharmacology and emergency medical care of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: docsycheva@gmail.com

Kristina A. Uryanskaya, resident physician of the Department of therapy, clinical pharmacology and emergency medical care of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: kristi.uryanskaya@yandex.ru

Khedi M. Gazikova, assistant of the Department of therapy, clinical pharmacology and emergency medical care of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: xadi.gazikova.94@mail.ru