

COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом

Г. А. Барышникова¹, ORCID: 0000-0003-1889-2628, bargalan@mail.ru

С. А. Чорбинская¹, s.chorbinskaya@mail.ru

Т. А. Зими́на², t_zimina@mail.ru

И. И. Степанова¹, irirstep@mail.ru

Н. А. Кудрявцева¹, natalya_kudryavtseva@inbox.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 34050, Россия, Томск, Московский тракт, 2

Резюме. Частота постковидного синдрома у больных, лечившихся амбулаторно, составляет от 10% до 35%, в то время как у больных, перенесших заболевание в тяжелой форме, нуждавшихся в госпитализации, частота постковидного синдрома может достигать 80%. Повышенная утомляемость, определяемая как чувство физической и психической усталости или истощения в виде мышечной слабости, замедления реакций, сонливости и снижения концентрации внимания, является наиболее частой (17,5-72%), нередко ведущей жалобой пациентов с постковидным синдромом. У 63% больных даже через 6 месяцев после выписки из стационара отмечались повышенная утомляемость и мышечная слабость. Поскольку есть основания предполагать, что при астеническом синдроме имеют место гипоксия, ацидоз с нарушением процессов образования и использования энергии, представляется целесообразным использование в этой ситуации метаболитических корректоров, к каковым относится препарат мельдоний. Мельдоний работает как антигипоксикант, антиоксидант, цитопротектор, ангиопротектор и энергопротектор, что дает основание говорить о так называемом мультимодальном или наднологическом действии препарата. В данной статье описаны механизм действия и основные клинические эффекты мельдония. Мельдоний снижает синтез карнитина, что приводит к ингибированию β -окисления свободных жирных кислот, активируется гликолиз и увеличивается образование в клетках аденозинтрифосфата. Приводятся данные об эффективности мельдония при ишемической болезни сердца и ишемической болезни мозга, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете и астеническом синдроме. Описано положительное влияние препарата на липидный и углеводный обмен. Приведены два клинических случая, подтверждающих эффективность мельдония при постковидном синдроме и таком часто встречающемся его проявлении, как астения. Сделан вывод о целесообразности включения мельдония в комплексную терапию пациентов с постинфекционным астеническим синдромом в условиях пандемии.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, утомляемость, ишемия, гипоксия, мельдоний.

Для цитирования: Барышникова Г. А., Чорбинская С. А., Зими́на Т. А., Степанова И. И., Кудрявцева Н. А. COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом // Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 00-00. DOI: xxxxxxxx xxxxxxxx

COVID-19: the place of metabolic correctors in the therapy of patients with post-COVID syndrome

Galina A. Baryshnikova¹, ORCID: 0000-0003-1889-2628, bargalan@mail.ru

Svetlana A. Chorbinskaya¹, s.chorbinskaya@mail.ru

Tatiana A. Zimina², t_zimina@mail.ru

Irina I. Stepanova¹, irirstep@mail.ru

Nataliya A. Kudryavtseva¹, natalya_kudryavtseva@inbox.ru

¹ Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia

² Federal State Budgetary Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 34050, Russia

Abstract. The frequency of post-COVID syndrome in patients treated on an outpatient basis ranges from 10% to 35%, while in patients who have had a severe disease requiring hospitalization, the frequency of post-COVID syndrome can reach 80%. Increased fatigue, defined as a feeling of physical and mental fatigue or exhaustion in the form of muscle weakness, slow reactions, drowsiness and reduced concentration, is the most common (17,5-72%), often the leading complaint of patients with post-COVID syndrome. In 63% of patients, even 6 months after discharge from the hospital, increased fatigue and muscle weakness were noted. Since there is reason to believe that hypoxia and acidosis with a violation of the processes of formation and use of energy occur in asthenic syndrome, it seems appropriate to use metabolic correctors in this situation, which include the drug meldonium. Meldonium works as an antihypoxant, antioxidant, cytoprotector, angioprotector and energy protector, which gives grounds to speak of the so-called multimodal or supranosological effect of the drug. This article describes the mechanism of action and the main clinical effects of meldonium. Meldonium reduces the synthesis of carnitine, which leads to inhibition of β -oxidation of free fatty acids, glycolysis is activated and the formation of adenosine triphosphate in cells increases. Data are given on the effectiveness of meldonium in coronary heart disease and coronary brain disease, chronic heart failure, diabetes mellitus and asthenic syndrome. The positive effect of the drug on lipid and carbohydrate metabolism is described. Two clinical cases are presented confirming the effectiveness of meldonium in post-COVID syndrome and such a common manifestation of it as asthenia. The conclusion is made about the expediency of including meldonium in the complex therapy of patients with post-infectious asthenic syndrome in a pandemic.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, fatigue, ischemia, hypoxia, meldonium.

For citation: Baryshnikova G. A., Chorbinskaya S. A., Zimina T. A., Stepanova I. I., Kudryavtseva N. A. COVID-19: the place of metabolic correctors in the therapy of patients with post-COVID syndrome // *Lechaschi Vrach.* 2022; 3 (25): 00-00. DOI: xxxxx xxxxxx xxxxx xx

На протяжении почти двух лет мир живет в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19, которая повлияла на здравоохранение и экономику многих стран, перестроила всю нашу жизнь, и неизвестно, когда закончится. В России переболело COVID-19 более 14 млн человек и, как известно, у значительного числа из них, как выписанных из стационара, так и лечившихся амбулаторно, длительное время сохраняются те или иные симптомы, в связи с чем появился термин «постковидный синдром» (post-COVID-syndrome).

Частота постковидного синдрома у больных, лечившихся амбулаторно, составляет от 10% до 35% [1], в то время как у больных, перенесших заболевание в тяжелой форме, нуждавшихся в госпитализации, частота постковидного синдрома может достигать 80% [2]. Повышенная утомляемость, определяемая как чувство физической и психической усталости или истощения в виде мышечной слабости, замедления реакций, сонливости и снижения концентрации внимания [3], является наиболее частой (17,5-72%), нередко ведущей жалобой пациентов с постковидным синдромом. По данным С. Huang и соавт., у 63% больных даже через 6 месяцев после выписки из стационара отмечались повышенная утомляемость и мышечная слабость [4]. Причем в отличие от обычной усталости астения после перенесенной НКИ не уменьшается после отдыха, что приводит к снижению работоспособности. Как известно, риск тяжелого течения НКИ выше у лиц пожилого возраста, особенно у тех из них, кто страдает сердечно-сосудистыми (ССЗ) и цереброваскулярными заболеваниями, и часто сопутствующая ковиду гипоксемия усугубляет имеющиеся нарушения.

Для обеспечения энергетического метаболизма клетки могут быть использованы препараты, способные разными путями увеличивать образование аденозинтрифосфата (АТФ). К таким препаратам относятся парциальный ингибитор β -окисления свободных жирных кислот (СЖК) мeldonий (Милдронат).

Ингибируя фермент гамма-бутиробетаингидроксилазу, мeldonий снижает синтез карнитина (который обычно обеспечивает поступление длинноцепочечных ЖК в клетку) как в цитозоле, так и в митохондриальном матриксе [5, 6, 10]. В условиях ишемии мeldonий восстанавливает равновесие между процессами доставки кислорода и его потребления

в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. Таким образом, образование АТФ происходит в меньшей степени в результате β -окисления СЖК, в большей – в результате аэробного гликолиза (окислительное декарбоксилирование глюкозы), при котором в условиях ишемии более экономно расходуется кислород. При недостатке кислорода внутри клетки накапливаются промежуточные (недоокисленные) продукты метаболизма ЖК (ацилкарнитин и ацилкоэнзим А), способные оказать повреждающее действие на клеточные мембраны, поэтому целесообразно перевести стрелки с окисления СЖК на окислительное декарбоксилирование глюкозы с более экономным расходом кислорода, что в условиях поражения легких при ковиде особенно актуально. Именно так и действует мeldonий в условиях гипоксии: уменьшает поступление в клетку длинноцепочечных ЖК (в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, т. е. предотвращается накопление недоокисленных токсических про-



Рис. 1. Механизмы действия мeldonия [7] / Mechanisms of action of meldonium [7]



дуктов), препятствует накоплению внутри клетки лактата, увеличивает образование АТФ. Кроме того, мeldonий за счет накопления эндогенного гамма-бутиробетина стимулирует рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы, что сопровождается увеличением синтеза оксида азота, с последующей вазодилатацией, улучшением эндотелиальной функции, микроциркуляции и реологических свойств крови (рис. 1) [7].

Таким образом, мeldonий работает как антигипоксикант, антиоксидант, цитопротектор, ангиопротектор и энергопротектор, что дает основание говорить о так называемом мультимодальном или наднормальном действии препарата Милдронат (рис. 2) [8, 9].

Длительное время мeldonий (Милдронат) используется в кардиологической (ишемическая болезнь сердца, ИБС) и неврологической (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, дисциркуляторная энцефалопатия) практике. В ряде исследований при ИБС продемонстрировано антиангинальное (антиишемическое) действие Милдроната [11-14]. Одними из самых известных являются многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования II фазы (MILSS I) и III фазы (MILSS II) [11]. В исследовании MILSS I было включено 512 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса. Через 3 месяца терапии Милдронатом по 500 мг 2 раза в сутки отмечено достоверное увеличение времени до возникновения приступа стенокардии во время велоэргометрии (с $362,15 \pm 119,92$ до $382,49 \pm 142,29$ с). В исследовании MILSS II было включено 278 пациентов с ИБС (стабильная стенокардия), продолжительность лечения составила 12 месяцев. Было показано, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната достоверно повышает толерантность пациентов к функциональной нагрузке, увеличивает уровень максимальной достигнутой функциональной нагрузки и продолжительность ее выполнения до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, а также улучшает качество жизни больных ИБС. При длительном приеме (до 12 месяцев) Милдронат характеризовался благоприятным профилем безопасности, в т. ч. у пациентов пожилого возраста [12].

В исследовании И. В. Сергиенко с соавт. [13] у больных с верифицированной ИБС к базовой терапии (Аспирин, мононитраты, р-блокаторы, ингибиторы АПФ) был добавлен Милдронат 500 мг 2 раза в сутки. Помимо традиционной оценки антиишемической эффективности назначен-

ной терапии осуществлялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ^{99m}Tc в покое, а также при физической нагрузке исходно и на фоне приема Милдроната. Через 6 недель было зарегистрировано не только достоверное уменьшение количества ангинозных приступов на 26% ($p < 0,0001$), снижение функционального класса стенокардии, улучшение толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии, но и достоверное улучшение перфузии миокарда при проведении нагрузочной пробы. Следует указать, что при добавлении к традиционной (включавшей статины) терапии больных ИБС Милдроната было отмечено положительное влияние на липидный спектр [14].

В ряде исследований была продемонстрирована эффективность мeldonия в составе комбинированной терапии у больных с острым коронарным синдромом, в раннем постинфарктном периоде, после чрескожного коронарного вмешательства, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [15-18]. Р. С. Карпов и соавт. изучили эффективность и безопасность Милдроната у 120 больных с ХСН 2-го функционального класса в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Через 6 недель лечения мeldonием возросла сократительная и насосная функции левого желудочка, повысилась физическая работоспособность, у 78% больных снизился функциональный класс ХСН [18]. Несколько исследований А. О. Недошивина с соавт. также были посвящены оценке эффективности мeldonия при ХСН [19-21]: применение Милдроната в дозе 1 г/сутки у больных ХСН сопровождалось улучшением инотропной функции сердца, повышением толерантности к физической нагрузке по итогам теста с 6-минутной ходьбой, улучшением качества жизни.

Мeldonий обладает и нейропротекторным эффектом. У пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения на фоне артериальной гипертонии и атеросклероза сосудов мозга мeldonий уменьшал выраженность головокружения, астении, когнитивных нарушений, улучшал память [22-24]. Есть доказательства эффективности мeldonия и при остром ишемическом инсульте [25-27]. При добавлении мeldonия к стандартной терапии были отмечены более заметное уменьшение выраженности постинсультной афазии и неврологического дефицита, увеличение уровня самообслуживания и двигательной активности.

Есть данные, подтверждающие эффективность мeldonия при заболевании артерий нижних конечностей. В исследовании MI&CI (Mildronate® – Efficacy And Safety In Patients With Intermittent Claudication) 62 пациента с заболеванием артерий нижних конечностей (со стабильными симптомами перемежающейся хромоты) в течение 24 недель (с последующим 4-недельным периодом наблюдения) получали мeldonий в дозе 500 мг 2 раза в сутки или плацебо в сочетании со стандартной терапией. Мeldonий не только достоверно ($p = 0,026$) увеличивал дистанцию (тредмил-тест) до возникновения симптомов перемежающейся хромоты, но достигнутый эффект сохранялся через месяц после прекращения терапии, т. е. возможен 4-недельный перерыв в лечении без потери эффекта [28].

Сахарный диабет (СД) является одним из ведущих факторов риска развития ССЗ, ухудшает течение ИБС, способствует дисфункции эндотелия, усугубляет окислительный стресс, в связи с чем представляют интерес попытки применения мeldonия при СД. В эксперименте [29] и клинике

[30] было продемонстрировано антидиабетическое действие мелдония в результате усиления метаболизма глюкозы. Например, после 16-недельной терапии с добавлением мелдония больных ХСН и СД уровень гликированного гемоглобина снизился на 12% против 3% в контрольной группе. Одновременно отмечено значительное снижение уровней триглицеридов (на 26,9%) и липопротеидов низкой плотности (на 27,1%) по сравнению с $-7,7$ и $-8,3\%$ соответственно в контрольной группе [30]. Обнадуживают результаты исследования, свидетельствующие об улучшении гломерулярной фильтрации, снижении уровня креатинина и микроальбуминурии у пациентов с СД 2 типа и ХСН при применении мелдония.

Полученные результаты диктуют необходимость проведения дальнейших клинических исследований с мелдонием при СД и его осложнениях.

Поскольку есть основания предполагать, что при астеническом синдроме (АС) имеет место гипоксия, ацидоз с нарушением процессов образования и использования энергии, представляется целесообразным использование в этой ситуации метаболических корректоров, к каковым относится препарат мелдоний. М. Е. Стаценко с соавт. [31] изучили влияние мелдония на выраженность астенического синдрома у пожилых больных артериальной гипертензией при его использовании в составе комбинированной терапии ($n = 180$). Оценку АС проводили по шкале MFI-20 исходно и на 52-й неделе лечения. В группе пациентов, принимавших Милдронат по 500 мг однократно утром в течение 3 мес с последующим перерывом 3 мес, 2 курса ($n = 60$), доля больных с общей астенией снизилась на 70,5% ($p < 0,05$), физической астенией — на 47,7% ($p < 0,05$), с пониженной активностью — на 33,3%, сниженной мотивацией — на 25%, с психической астенией — на 10%. В группе пациентов, принимавших Милдронат непрерывно по 500 мг однократно утром в течение 12 мес ($n = 60$), отмечено уменьшение количества пациентов с общей астенией на 60% ($p < 0,05$), физической астенией — на 39,7%, пониженной активностью — на 79,9% ($p < 0,05$), сниженной мотивацией — на 12,2% и психической астенией — на 77,7% ($p < 0,05$). В группе контроля (без Милдроната, $n = 60$) эти показатели практически не изменились, а по шкале психической астении доля пациентов увеличилась на 45,4% ($p < 0,05$) [31].

В этой связи понятен интерес к мелдонию при НКИ как к препарату, доказавшему свою эффективность при целом ряде заболеваний, нередко сопутствующих более тяжелому течению COVID-19, повышающих вероятность развития постковидного синдрома, в том числе с наиболее частым его проявлением в виде астении.

В недавно завершившемся исследовании по оценке применения препарата Милдронат как корректора метаболизма у пациентов с коронавирусной пневмонией и ХСН показано его комплексное влияние не только на улучшение параметров метаболизма, системы гемостаза, клинических проявлений ХСН, но и уменьшение выраженности симптомов, связанных в первую очередь с тяжелой постинфекционной астенией [32]. В это открытое краткосрочное исследование были включены 77 человек с пневмонией, вызванной НКИ, и патологией сердца; из них 59 человек получали в качестве метаболической поддержки Милдронат, в то время как у 18 пациентов применялась только стандартная терапия. Помимо стандартных исследований у пациентов оценивали уровни С-реактивного белка (СРБ), D-димера, креатинина,

лактатдегидрогеназы на 1-й день госпитализации и при выписке. Оценивались сроки госпитализации, динамика симптомов ССЗ по шкале оценки клинического состояния больного с ХСН (ШОКС), выраженность астении — по шкале MFI-20, качество жизни — по шкале EQ-5D. Наряду с сокращением сроков госпитализации в группе больных, получавших Милдронат, по сравнению с контрольной группой отмечено достоверное снижение уровней СРБ и D-димера к моменту выписки, а через 3 мес у этих больных отмечалось значительное улучшение качества жизни ($p \leq 0,01$), снижение клинических проявлений ХСН по шкале ШОКС ($p \leq 0,01$), а также проявлений астении ($p \leq 0,01$). Даже спустя полтора месяца по окончании терапии выраженность астении в группе Милдроната была на 31,4% меньше, чем в контрольной группе. По мнению авторов исследования, применение препарата Милдронат у пациентов с хроническими ССЗ и присоединившейся НКИ можно считать оптимальной терапевтической стратегией, не только влияющей на улучшение показателей сердечно-сосудистой системы, но и обеспечивающей уменьшение выраженности постинфекционной астении. Важно отметить, что мелдоний оказывает иммуномодулирующее действие на клеточный (повышая суммарные значения Т-системы и соотношение Т-хелперной и Т-супрессорной популяций) и гуморальный иммунитет (влияя на уровни IgM, IgA и IgG, циркулирующих комплексов) [33-34], что является дополнительным основанием для включения Милдроната в комплексную терапию пациентов с постинфекционным АС в условиях пандемии.

Клинический пример 1

Больная 36 лет, госпитализирована с жалобами на повышение температуры до $39,8$ °С, слабость, утомляемость, кашель с трудноотделяемой мокротой, чувство нехватки воздуха. Общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Конституция нормостеническая. Кожные покровы обычной окраски и влажности, отеков нет, лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 22 в минуту. Сатурация кислорода (SpO_2) — 94%. Артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт. ст. в положении лежа, 95/60 мм рт. ст. — в положении сидя. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 110 уд./мин. По внутренним органам — без особенностей.

Клинический анализ крови: гемоглобин — 114, эритроциты — 3,77 (умеренный анизоцитоз), тромбоциты — 222, лейкоциты — 6,4, СОЭ — 34, гематокрит — 34,4. В биохимическом анализе крови отмечено повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 688 ед/л; СРБ — 66 мг/л; прокальцитонин — 0,069 нг/мл, без особенностей. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) в день госпитализации: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии вирусной этиологии, КТЗ (объем поражения справа — 25%, слева — 60%). Электрокардиография (ЭКГ): интервал PQ — 0,16 с, длительность QRS — 0,09 с, интервал QT — 0,28 с. Заключение — синусовая тахикардия, ЧСС — 110 уд./мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2. Сопутствующий диагноз: анемия легкой степени. Проводилась терапия: витамины группы В, аскорбиновая кислота, дексаметазон (8 мг/сутки), бромгексин, Лазолван (ингаляции), Прадакса (150 мг/сутки), инсуффляция кислорода под давлением через маску.

Были отмечены положительный эффект в виде нормализации температуры и положительной динамики данных КТ ОГК (объем поражения справа до 10%, слева – 25%, регрессия зон консолидации, КТГ), нормализация уровня D-димера, снижение уровня СРБ до 25 мг/л. На 9-й день пациентка была выписана на амбулаторное лечение с рекомендацией соблюдения режима самоизоляции, продолжение терапии пероральными антикоагулянтами, поливитаминами, омепразолом в течение двух недель. После выписки сохранялась повышенная утомляемость, слабость, чувство нехватки воздуха при незначительной физической нагрузке. К терапии был добавлен мельдоний (Милдронат) по 500 мг 2 раза в день в течение 1 месяца. В результате вышеуказанные жалобы практически исчезли, пациентка вернулась к работе и отмечала после приема Милдроната прилив энергии.

Клинический пример 2

Мужчина 75 лет, госпитализирован на 5-й день заболевания, начавшегося с повышения температуры до 38,5 °С, сопровождавшегося кашлем с небольшим количеством мокроты, выраженной общей слабостью с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19». По данным КТ ОГК двусторонняя полисегментарная пневмония, среднетяжелое течение, поражение легких 25%. В анамнезе – артериальная гипертония.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести, кожные покровы обычного цвета и влажности, лимфоузлы не увеличены, периферических отеков нет. В легких жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы с обеих сторон, частота дыхательных движений – 24 в 1 мин. Сатурация кислорода – 92%, в связи с чем начата кислородотерапия (5 л/мин в про-позиции), через несколько дней сатурация 95-98% при дыхании атмосферным воздухом. АД – 120/70 мм рт. ст. Клинический анализ крови: гемоглобин – 153 г/л, эритроциты – $5,4 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 150×10^9 /л, лейкоциты – $4,6 \times 10^9$ /л, СОЭ – 22 мм/час. Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза – 53 ЕД/л, ЛДГ – 438 ЕД/л, креатинин – 138 мкмоль/л. Антитела к вирусу гепатита С HbsAg выявлены.

Проводилась терапия Коронавирусом, дексаметазоном (24 мг/сутки), парацетамолом, надропарином кальция, Ксарелто (10 мг/сутки), омепразолом (20 мг/сутки). После консультации кардиолога были добавлены эналаприл (5 мг/сутки), бисопролол (2,5 мг/сутки) с положительным эффектом. Однако после выписки сохранялись выраженная слабость, одышка, появились отеки голеней. По окончании карантина обратился в поликлинику, было проведено обследование. ЭКГ: ритм синусовый, отклонение электрической оси сердца влево, очаговые изменения миокарда переднеперегородочной локализации (отсутствует нарастание амплитуды зубца R в отведениях VI-V4), гипертрофия левого желудочка. ЭхоКГ: дилатация левого предсердия, небольшая гипертрофия миокарда левого желудочка, гипокинезия переднеперегородочной области. Нарушение диастолической и систолической функции выброса – 49% по Симпсону. Общий анализ крови – без патологии; биохимический анализ крови: D-димер – 316 нг/мл FEU, креатинкиназа МВ – 2,9 нг/мл, тропонин I – 56,8 нг/мл, пронатрийуретический N-концевой пептид В-типа – 892 пг/мл, глюкоза – 5,38 ммоль/л, креатинин – 86,7 мкмоль/л, СКФ – 59,75 мл/мин/1,37 м². Пациент был очень удивлен известием о перенесенном ранее инфаркте миокарда,

о чем свидетельствуют рубцовые изменения миокарда на ЭКГ в переднеперегородочной области и зона гипокинезии в области перегородки. Кардиолог поликлиники рекомендовал продолжить прием эналаприла и бисопролола, добавил торасемид и спиронолактон, а также розувастатин (40 мг вечером). Буквально через неделю уменьшились одышка и отеки, но оставалась выраженная слабость. К лечению добавлен Милдронат по 500 мг 2 раза в день на длительное время. Основанием для назначения мельдония у данного пациента является не только постинфекционная астения, но и ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и диагностированная у пациента ХСН. Уже через 2 недели пациент отметил уменьшение слабости и общее улучшение самочувствия.

В настоящее время Милдронат применяется для лечения различных нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, улучшения кровоснабжения мозга, а также для повышения физической и умственной работоспособности. Назначение препарата в суточной дозе 1 г при постковидной астении является патогенетически обоснованным, позволит минимизировать отрицательное воздействие НКИ на организм, снизить сроки нетрудоспособности пациентов и улучшить качество их жизни. И, разумеется, актуальна, как никогда, способность Милдроната улучшать состояние иммунитета, а значит – снижать риск заболевания НКИ. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Tenforde M., Kim S., Lindsell C. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States // MMWR. 2020; 69: 993-998.
2. Covid-19-long-term-health-effects. Available at <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>. Accessed: 15.03.2021.
3. Marcora S. M., Staiano W., Manning V. Mental fatigue impairs physical performance in humans // J Appl Physiol (1985). 2009; 106 (3): 857-864. DOI: 10.1152/jappphysiol.91324.2008.
4. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // Lancet. 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
5. Калвинш И. Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига: АО Гриндекс, 2002. [Kalvin'sh I. Ya. Mildronate – mechanism of action and prospects for its application. Riga: AO Grindeks, 2002.]
6. Дамброва М., Дайя Д., Лиупиньш Э. с соавт. Биохимические механизмы действия Милдроната в условиях ишемического стресса // Врачебное дело. 2004; 2: 68-74. [Dambrova M., Dayya D., Ljupin'sh E. s soavt. Biochemical mechanisms of action of Mildronate under conditions of ischemic stress // Vrachebnoye delo. 2004; 2: 68-74.]
7. Дзерве В. Я. Корректор энергетического метаболизма Милдронат®: взаимосвязь механизмов действия и терапевтических эффектов // Фарматека. 2017; 15 (348): 68-73. [Dzerve V. Ya. Energy metabolism corrector Mildronate®: the relationship

- between the mechanisms of action and therapeutic effects // *Farmateka*. 2017; 15 (348): 68-73.]
8. *Шишкова В. Н.* Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов // *Врач*. 2018; 11: 3-11.
[*Shishkova V. N.* Rational approach to solving cardiometabolic problems in the treatment of comorbid patients // *Vrach*. 2018; 11: 3-11.]
 9. *Недогода С. В.* Мельдоний как наднозологический препарат // *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 98-102.
[*Nedogoda S. V.* Meldonium as a supra-nosological drug // *Consilium Medicum*. 2020; 22 (5): 98-102.]
 10. *Liepinsh E., Konrade I., Skapare E.* et al. Mildronate treatment alters γ -butyrobetaine and carnitine concentrations in healthy volunteers // *J. Pharm. Pharmacol*. 2011; 63 (9): 1195-201.
 11. *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.
 12. *Dzerve V., Mathison D., Oganov R.* Mildronate improves exercise tolerance in patients with stable angina pectoris: results of a long-term clinical study // *Seminars on Cardiovascular Medicine*. 2010; 16: 3.
 13. *Сергуенко И. В., Малахов В. В., Наумов В. Г.* Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения // *Атмосфера. Кардиология. Практические рекомендации*. 2005; 2: 43-45.
[*Sergiyenko I. V., Malakhov V. V., Naumov V. G.* Antianginal and anti-ischemic efficacy of Mildronate in the complex treatment of patients with coronary artery disease with stable exertional angina // *Atmosfera. Kardiologiya. Prakticheskiye rekomendatsii*. 2005; 2: 43-45.]
 14. *Сергуенко 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.
[*Sergiyenko I. V., Kukharchuk V. V., Gabrusenko S. A.* s soavt. Evaluation of the effect of combined therapy with mildronate on the lipid spectrum, inflammatory factors and endothelial function in patients with coronary heart disease // *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 3: 10-14.]
 15. *Михин В. П., Черныatina М. А., Панченко Г. В.* и др. Эффективность мeldonия в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома // *Кардиология*. 2014; 11: 11-19.
[*Mixin V. P., Chernyatina M. A., Panchenko G. V.* i dr. Efficiency of meldonium in the complex therapy of acute coronary syndrome // *Kardiologiya*. 2014; 11: 11-19.]
 16. *Нечаева Г. И., Желтикова Е. Н.* Эффекты мeldonия в раннем постинфарктном периоде // *Кардиология*. 2015; 55: 8, 35-42.
[*Nechayeva G. I., Zheltikova Ye. N.* Effects of meldonium in the early post-infarction period // *Kardiologiya*. 2015; 55: 8, 35-42.]
 17. *Лямина Н. П., Котельникова Е. В., Карпова Э. С.* и др. Кардиопротективные возможности препарата мeldonий при вторичной профилактике после чрескожных коронарных вмешательств у больных с документированной ишемией миокарда // *Кардиология*. 2014; 7: 60-519.
[*Lyamina N. P., Kotelnikova Ye. V., Karpova E. S.* i dr. Cardioprotective potential of meldonium in secondary prevention after percutaneous coronary interventions in patients with documented myocardial ischemia. // *Kardiologiya*. 2014; 7: 60-519.]
 18. *Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В.* и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. 2000; 6: 65-74.
[*Karpov R. S., Koshel'skaya O. A., Vrublevskiy A. V.* i dr. Clinical efficacy and safety of mildronate in the treatment of chronic heart failure in patients with coronary heart disease // *Kardiologiya*. 2000; 6: 65-74.]
 19. *Недошвин А. О., Кутузова А. Э., Перепеч Н. Б.* Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // *Клин. мед.* 1999; 3 (77): 41-43.
[*Nedoshvin A. O., Kutuzova A. E., Perepech N. B.* The use of mildronate in the complex therapy of chronic heart failure // *Klin. med.* 1999; 3 (77): 41-43.]
 20. *Недошвин А. О., Петрова Н. Н., Кутузова А. Э.* и др. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом // *Тер. архив*. 1999; 8 (71): 10-12.
[*Nedoshvin A. O., Petrova N. N., Kutuzova A. E.* i dr. Quality of life in patients with chronic heart failure. The effect of treatment with mildronate // *Ter. arkhiv*. 1999; 8 (71): 10-12.]
 21. *Недошвин А. О., Кутузова А. Э., Иванова С. Л.* и др. Влияние терапии милдронатом на эффективность физических тренировок на стационарном этапе реабилитации больных с сердечной недостаточностью // *Проблемы реабилитации*. 2001; 1: 83-86.
[*Nedoshvin A. O., Kutuzova A. E., Ivanova S. L.* i dr. Influence of mildronate therapy on the effectiveness of physical training at the stationary stage of rehabilitation of patients with heart failure // *Problemy reabilitatsii*. 2001; 1: 83-86]
 22. *Гимоян Л. Г., Силванян Г. Г.* Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции // *РМЖ*. 2017; 21: 1518-1524.
[*Gimoyan L. G., Silvanyan G. G.* The use of mildronate in the treatment of cognitive impairment in vascular dementia // *RMJ*. 2017; 21: 1518-1524.]
 23. *Танашян М. М., Максимова М. Ю., Шабалина А. А.* и др. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мeldonия (Милдронат) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020; 120 (10): 14-21.
[*Tanashyan M. M., Maksimova M. Yu., Shabalina A. A.* i dr. Shabalina A. A. et al. Chronic forms of cerebral circulation disorders and neuroprotection: clinical efficacy of meldonium (Mildronate) // *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*. 2020; 120 (10): 14-21.]
 24. *Недогода С. В., Стаценко М. Е., Туркина С. В.* и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2012; 11 (5): 33-38.
[*Nedogoda S. V., Statsenko M. Ye., Turkina S. V.* i dr. Influence of mildronate therapy on cognitive functions in elderly patients with arterial hypertension // *Kardiovask. terapiya i profilaktika*. 2012; 11 (5): 33-38.]
 25. *Zhu Y., Zhang G., Zhao J.* et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial // *Clin Drug Investig.* 2013; 33 (10): 755-760.
 26. *Котов С. В., Исакова Е. В., Волченкова Т. В.* и др. Эффективность применения мeldonия в остром периоде ишемического инсульта // *Альманах клинической медицины*. 2015; 39: 75-80.
[*Kotov S. V., Isakova Ye. V., Volchenkova T. V.* i dr. The effectiveness of meldonium in the acute period of ischemic stroke // *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2015; 39: 75-80.]
 27. *Шишкова В., Зотова Л., Малюкова Н.* Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией // *Врач*. 2018; 29 (6): 39-44.

- [Shishkova V., Zotova L., Malyukova N. The possibility of improving the effectiveness of early complex rehabilitation in patients with post-stroke aphasia. // *Vrach*. 2018; 29 (6): 39-44.]
28. Dzerve V., Matizone D., et al. Partial inhibition of fatty acid oxidation increases exercise tolerance in patients with peripheral artery diseases: a study of Mildronate. 2011.
29. Liepinsh E., Vilskersts R., Zveiniece L., et al. Protective effects of mildronate in an experimental model of type 2 diabetes in Goto-Kakizaki rats // *Br J Pharmacol*. 2009. 157 (8): 1549-1556.
30. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса // *Росс. кард. журнал*. 2010; 2 (82): 45-51.
[Statsenko M. Ye., Turkina S. V., Belenkova i dr. Influence of mildronate as a part of combined therapy of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus on carbohydrate and lipid metabolism and indicators of oxidative stress // *Rosc. kard. zhurnal*. 2010; 2 (82): 45-51.]
31. Стаценко М. Е., Недогода С. В., Туркина С. В. с соавт. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможность коррекции астении мелдонием // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (1): 25-30.
[Statsenko M. Ye., Nedogoda S. V., Turkina S. V. s soavt. Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: the possibility of correcting asthenia with meldonium // *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2013; 9 (1): 25-30.]
32. Верткин А. Л., Шишкова В. Н., Сычева А. С. и др. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции // *Терапия*. 2020; 7 (41): 68-76.
[Vertkin A. L., Shishkova V. N., Sycheva A. S. i dr. Possibilities of metabolic support in coronavirus infection // *Terapiya*. 2020; 7 (41): 68-76.]
33. Старченко А. А., Хилько В. А., Гайдар Б. В. с соавт. Особенности адаптационных реакций иммунной системы организма после операций по поводу сосудистых аномалий // *Ж. «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко*. 1995; 4: 13-16.
[Starchenko A. A., Khil'ko V. A., Gaydar B. V. s soavt. Features of adaptive reactions of the body's immune system after operations for vascular anomalies // *ЖН. «Voprosy neyrokhirurgii» im. N. N. Burdenko*. 1995; 4: 13-16.]
34. Горетая М. О. Иммуномодулирующая эффективность мексикора и милдроната при эссенциальной артериальной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование). Автореферат дисс. ... к. мед. наук. Курск, 2007.
[Goretaya M. O. Immunomodulatory efficacy of mexicor and mildronate in essential arterial hypertension (clinical and experimental study). Avtoreferat diss. ... k. med. nauk. Kursk, 2007.]

Сведения об авторах:

Барышникова Галина Анатольевна, д.м.н, профессор кафедры семейной медицины и терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; bargalan@mail.ru

Чорбинская Светлана Алексеевна, д.м.н, профессор, заведующая кафедрой семейной медицины и терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного

профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; s.chorbinskaya@mail.ru

Зимина Татьяна Альбертовна, к.м.н., доцент, кафедра фармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 34050, Россия, Томск, Московский тракт, 21; zimina@mail.ru

Степанова Ирина Ираклиевна, к.м.н., доцент кафедры семейной медицины и терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; irirstep@mail.ru

Кудрявцева Наталья Александровна, ассистент кафедры семейной медицины и терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; natalya_kudryavtseva@inbox.ru

Information about the authors:

Galina A. Baryshnikova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Family Medicine and Therapy at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; bargalan@mail.ru

Svetlana A. Chorbinskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Family Medicine and Therapy at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; s.chorbinskaya@mail.ru

Tatiana A. Zimina, MD, Associate Professor of the Department of Pharmacology at the Federal State Budgetary Institution of Higher Education Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 34050, Russia; e_zimina@mail.ru

Irina I. Stepanova, MD, Associate Professor of the Department of Family Medicine and Therapy at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; irirstep@mail.ru

Nataliya A. Kudryavtseva, Assistant of the Department of Family Medicine and Therapy at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; enatalya_kudryavtseva@inbox.ru

Поступила/Received 27.02.2022

Принята в печать/Accepted 01.03.2022

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: мельдония 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 дистормональной 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. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26-30. 3. «Милдронат® в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®

Реклама ©Grindex, 2022



Добро пожаловать на
mildronat.ru

Grindex