

Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопротекцию

В.Н.Шишкова✉

ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации. 109240, Россия, Москва, ул. Никольямская, д. 20

В статье рассматривается патогенетическая взаимосвязь развития неврологических осложнений при наиболее распространенных сосудистых заболеваниях, а также дается оценка возможности раннего скрининга данных состояний и медикаментозной профилактики. Подробно обсуждается защитный и терапевтический механизм действия мелдония применительно для данной категории пациентов.

Ключевые слова: коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, предиабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, инсульт, мелдоний.

✉veronika-1306@mail.ru

Для цитирования: Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопротекцию. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 73–79.

Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection

V.N.Shishkova✉

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Nikoloyamskaia, d. 20

The article discusses the pathogenetic relationship of neurological complications of the most common vascular diseases, as well as an assessment of the possibility of an early screening of the data and state drug prevention. Discussed in detail are the protective and therapeutic mechanism of action meldonium applied for this category of patients.

Key words: comorbidity, cardiovascular disease, diabetes, pre-diabetes, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, stroke, meldonium.

✉veronika-1306@mail.ru

For citation: Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 73–79.

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), представленные в официальной международной статистике как болезни системы кровообращения, являются ведущими причинами смертности населения практически во всех странах мира. В частности, в Российской Федерации на их долю в числе умерших от всех причин приходится более 55% смертей, как среди мужчин, так и среди женщин [1].

Единство патофизиологических процессов, приводящих к развитию и прогрессированию ССЗ и ЦВЗ, подтверждается едиными для них факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ), атерогенная дислипидемия, гипергликемия и сахарный диабет (СД), ожирение, особенно абдоминальный тип, метаболический синдром, инсулинорезистентность, хроническая болезнь почек (ХБП), а также курение и гиподинамия.

Как видно из представленных составляющих факторов риска, многие из них уже являются самостоятельными заболеваниями, приводящими к развитию или ухудшению прогноза сосуществующих с ними болезней у человека. Такая клиническая картина взаимодействия нескольких патологий у одного больного хорошо известна всем врачам, поскольку редко в настоящее время, особенно среди пациентов среднего и пожилого возраста, можно встретить только одну патологию. Термин «коморбидность» (лат. со – вместе, morbus – болезнь) предложил в 1970 г. A.Feinstein – врач, исследователь и эпидемиолог, оказавший значительное влияние на технику проведения клинических исследований, особенно в области клинической эпидемиологии. Он вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания и всегда отличается от него [2]. Однако принципиальное уточнение термину «коморбидность» дали H.Kraemer и M.Akker, определив ее как сочетание у одного больного нескольких, именно хронических, заболеваний. Они же предложили первую классификацию коморбидности [3, 4]. Согласно их данным, факторами, влияющими на развитие коморбидности, могут являться хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экологическая обстановка и генетическая предрасположенность [5].

Согласно современным данным, число больных с пятью и более коморбидными заболеваниями увеличилось с 42% в 1988–1994 гг. до 58% – в 2003–2008 гг. [6, 7]. Среди существующих сегодня систем оценки коморбидности наиболее распространен индекс Чарлсона, предложенный для оценки отдаленного прогноза больных в 1987 г. Данный индекс представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40) наличия определенных сопутствующих заболеваний и используется для прогноза летальности [8]. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется 1 балл на каждые 10 лет жизни, при превышении пациентом 40-летнего возраста (40–49 лет – 1 балл, 50–59 лет – 2 балла и т.д.); табл. 1, 2. Рассмотрим, какие варианты коморбидности встречаются чаще всего.

Частые варианты коморбидности в клинической практике терапевта

АГ – одна из актуальнейших проблем современной терапии, кардиологии и неврологии. Распространенность АГ в европейских странах, в том числе и РФ, находится в диапазоне 30–45% от общей популяции, с резким возрастанием по мере старения населения. АГ часто сопровождается и является признаком ведущим фактором риска (ФР) развития ССЗ, таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также ЦВЗ: хроническая ишемия головного мозга, гипертоническая энцефалопатия, ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака; почечных заболеваний: хроническая болезнь почек и терминальная почечная недостаточность. АГ является самым частым компонентом коморбидности в практике любого врача, присутствуя в 90% случаев всех возможных сочетаний заболеваний в терапевтической практике [9]. Наиболее распространенный вариант коморбидности – АГ с атеросклерозом или дислипидемией. Атеросклероз – заболевание, поражающее артерии эластического типа, такие как аорта, подвздошные сосуды, а также крупные и средние артерии мышечного типа (коронарные, сонные, внутримозговые, артерии нижних конечностей). Атеросклероз проявляется уплотнением сосудистой стенки и образованием атеросклеротических бляшек. Это

Таблица 1. Шкала коморбидности Чарлсона	
Баллы*	Болезни
1	ИМ
	Застойная сердечная недостаточность
	Болезнь периферических артерий
	ЦВЗ
	Деменция
	Хроническое заболевание легких
	Болезнь соединительной ткани
	Язвенная болезнь
	Легкое поражение печени
	СД без осложнений
2	Гемиплегия
	Умеренная или тяжелая болезнь почек
	Диабет с поражением органов
	Злокачественная опухоль без метастазов
	Лейкемия
	Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли
	СПИД (болезнь, а не только вирус)
*Дополнительно добавляется 1 балл на каждые 10 лет жизни, при превышении пациентом 40-летнего возраста (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.).	

Таблица 2. Индекс коморбидности Чарлсона	
Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
1	99
2	96
3	90
4	77
5	53
6	21

динамичный процесс, для которого характерно как прогрессирование, так и обратное развитие изменений в стенке артерии. Однако со временем атеросклероз прогрессирует, приводя, в конечном итоге, к клиническим проявлениям заболевания. Основным осложнением атеросклероза коронарных артерий является ИБС, которая клинически проявляется стенокардией, ИМ и кардиосклерозом, ведущим к прогрессирующей сердечной недостаточности. Поражение магистральных артерий головного мозга проявляется симптомами его хронической ишемии с последующим развитием атеросклеротической энцефалопатии и инсульта. Атеросклероз артерий нижних конечностей сопровождается клинической картиной перемежающейся хромоты. При отсутствии соответствующего лечения заболевание прогрессирует и может закончиться развитием гангрены нижних конечностей [8, 9].

ХБП – наднелогическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 мес и более признаками повреждения почек и/или их функции. Концепция ХБП была сформулирована в 2002 г. экспертами Национального почечного фонда США и к настоящему времени получила признание международного медицинского сообщества, а в 2007 г. была введена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра и заменила устаревший термин «хроническая почечная недостаточность» [10]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в процессе формирования ХБП рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, и прежде всего ССЗ,

что соответствует утвердившейся в настоящее время концепции 5 типов кардиоренальных взаимоотношений [11–13]. По данным разных популяционных регистров и исследований, распространенность почечной патологии составляет 10–13%, достигая в группах риска 20%.

ССЗ и ХБП имеют общие «традиционные» факторы риска (ожирение, дислипидемия, метаболический синдром, СД и др.), при этом рост численности популяции больных с почечными нарушениями в настоящее время происходит в основном за счет вторичного повреждения почек в рамках ССЗ: АГ, атеросклероза, ИБС, ХСН и фибрилляции предсердий [14].

Внедрение в реальную клиническую практику ключевых подходов к диагностике ХБП, основанных на определении СКФ, имело важные клинические и эпидемиологические последствия: за последние 10 лет значительно повысилась осведомленность и настороженность врачей разных специальностей (в первую очередь терапевтов, кардиологов и эндокринологов) в отношении одномоментного развития почечных и ССЗ [15]. В многочисленных крупномасштабных международных исследованиях была подтверждена высокая распространенность ХБП, сравнимая с распространенностью СД и ИБС, а результаты консорциума по изучению прогноза ХБП доказали несомненную и самостоятельную ассоциацию расчетной СКФ и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП до стадии терминальной почечной недостаточности и риском развития острого почечного повреждения [12]. Важнейшим положением, определяющим тактику ведения больных с ССЗ и ХБП, является признание ХБП независимым ФР развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску осложнений [16].

Следующим заболеванием, входящим в самые частые коморбидные ассоциации, является СД. Действительно, сегодня СД приобрел максимальную распространенность в популяции: к 2030 г., по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 552 млн человек, при этом более 90% из них будут больные СД типа 2 (СД 2) [17]. Согласно данным, озвученным на съезде Международной федерации диабета, в РФ в 2011 г. число пациентов с СД 2 достигло 12,5 млн, что составляет почти 10% популяции. На сегодняшний день СД 2 рассматривают как эквивалент присутствия у пациента клинически выраженного ССЗ. Собственно сами ССЗ встречаются у пациентов с СД 2 в 2–5 раз чаще, чем у лиц без СД. При этом высок риск развития таких состояний, как ИБС, ИМ, АГ, инсульт. В структуре коморбидности у пациентов с СД присутствуют: 80% – АГ, 70% – атеросклероз, 50–75% – диастолическая дисфункция миокарда, 12–22% – ХСН. Смертность от ИМ среди больных СД в 1,5–2 раза выше, чем среди людей, не страдающих этим заболеванием, как в острой стадии ИМ, так и при продолжительном наблюдении. Внезапная сердечная смертность у пациентов с СД 2 среди всей кардиоваскулярной летальности составляет 50%, центральное место в этом занимает аритмогенный характер СД [18]. Дополнительной проблемой при СД является проблема компенсации уровня сахара в крови, которая связана с риском возникновения резких гипогликемий (снижение уровня глюкозы в крови ниже нормальных значений). Известно, что индекс гипогликемий нарастает с длительностью СД более 6 лет, при этом у пациентов выраженные гипогликемии ассоциированы с высоким риском внезапной сердечно-сосудистой смерти, развитием ИМ, инсульта, а также деменции [19].

Согласно современным представлениям, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН) являются состояниями, способными прогрессировать с исходом в СД 2. В 1990-е годы эксперты ВОЗ предложили использовать новый термин «предиа-

бет», который объединил НТГ и НГН. Сегодня в мире около 314 млн человек имеют предиабет, через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн человек, именно они пополнят многомиллионную армию больных СД 2 уже в ближайшем будущем [17]. Установлено, что частота развития СД у пациентов с НТГ и НГН примерно одинаковая. Поскольку НТГ более распространенное состояние в популяциях, чем НГН, то с этим состоянием связано большее число новых случаев СД. По данным эпидемиологических исследований, в группе пациентов с предиабетом переход в СД 2 зависит от возраста, расовой принадлежности, степени ожирения и в среднем составляет 5% в год (от 3,6 до 8,7%). При 5-летнем наблюдении за такими пациентами СД 2 разовьется у 35–40%, а при сочетании НТГ и НГН – у 65% пациентов [19]. Также известно, что СД 2 и гипергликемия без СД (предиабет) являются независимыми факторами риска быстрого развития системного атеросклероза с поражением сосудов различных локализаций, в том числе мозговых. Поэтому изучению особенностей течения предиабета, его ранней диагностики и возможностей первичной и вторичной профилактики придается большое значение. Врачу любой специальности, но особенно терапевту рекомендуется выявлять факторы риска развития СД 2 (рис. 1) и проводить скрининг (табл. 3), поскольку рано выявленный предиабет и правильно принятые профилактические меры могут, в итоге, изменить судьбу пациента.

Как видно из табл. 3, главным фактором риска развития СД 2 является наличие избыточной массы тела, особенно, при отложении жира в абдоминальной области, характерное для развития метаболического синдрома (МС). Таким образом, вариантом раннего скрининга на коморбидность будет выявление МС [20]. Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных в рамки синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом, – СД 2, ИБС, инсульт, ИМ, ХСН, которые имеют не только медицинское, но и социальное значение в современном обществе.

Конечно же, без упоминания о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) наш обзор не будет полным. За последние 20 лет заболеваемость ХОБЛ переместилась с 12-го места на 5-е, а смертность по причине ХОБЛ – с 6-го места на 2-е [21]. В настоящее время ХОБЛ рассматривают как системное заболевание с множественными внелегочными эффектами, которые в ряде случаев и определяют прогноз для пациентов. Диагностика и оценка степени тяжести ХОБЛ проводятся по выраженности бронхиальной обструкции, однако вместе с тем большое значение в прогнозе течения заболевания имеют взаимосвязи нарушений функции внешнего дыхания и физической работоспособности, состояния сердечно-сосудистой системы, метаболического статуса, интенсивности нейрогуморальной и провоспалительной активации. Хроническая гипоксия, развивающаяся при ХОБЛ, как стрессовый фактор утяжеляет течение всех сопутствующих заболеваний. На фоне гипоксии активируется синтез тромбосана A_2 , что в сочетании с повышением показателей гематокрита у больных ХОБЛ вызывает микроциркуляторные нарушения в миокарде, способствует развитию коронарораспазма, дистрофии миокарда, сердечной недостаточности. Разнообразные нарушения ритма при сочетании ХОБЛ с ИБС или АГ имеют ме-

Рис. 1. Факторы риска развития СД 2.

- Возраст – 45 лет и старше
- Избыточная масса тела и ожирение ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$)
- Семейный анамнез СД (родители и сибсы с СД 2)
- Привычно низкая физическая активность
- Нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе
- Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе
- АГ (артериальное давление – 140/190 мм рт. ст. и более или медикаментозная антигипертензивная терапия)
- Холестерин: липопротеиды высокой плотности $\leq 0,9 \text{ ммоль/л}$ и/или триглицериды $\geq 2,82 \text{ ммоль/л}$
- Синдром поликистозных яичников
- Наличие ССЗ

сто более чем у 90% пациентов [22]. Помимо ИБС и АГ частыми коморбидными сочетаниями, на фоне которых манифестирует ХОБЛ, являются МС, СД 2 и ХСН.

Универсальный механизм повреждения при сосудистой коморбидности

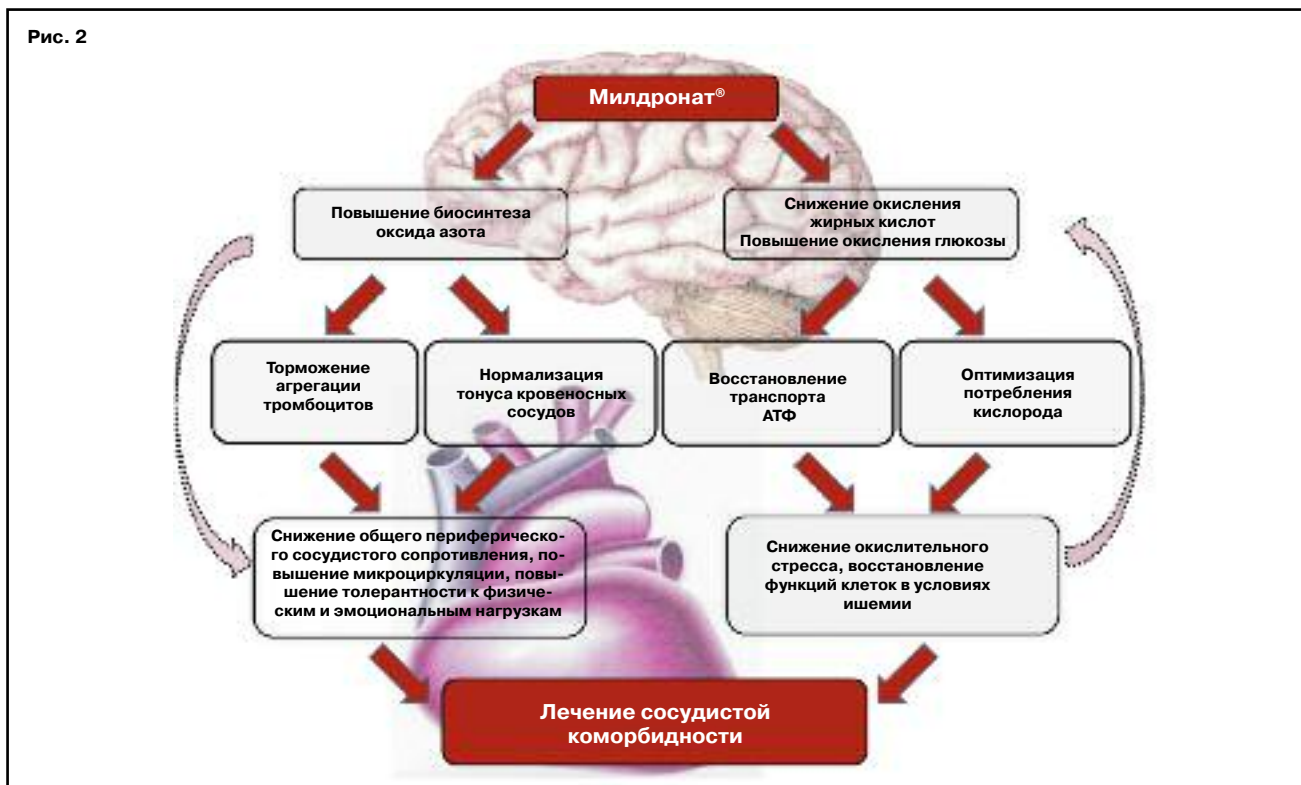
Ишемическое повреждение является гетерогенным состоянием, но запускает его всегда критическое снижение тканевого кровотока, инициирующее каскад биохимических и молекулярных реакций, участвующих в формировании зоны ишемии. Неконтролируемое образование свободных радикалов (СР) является ключевым механизмом повреждения клеток и тканей при всех патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и ведущих к апоптозу [23, 24]. Возникновение или прогрессирование ИБС и ЦВЗ всегда сопровождается дисбалансом свободно-радикальных процессов за счет увеличения активности повреждающего клетки и ткани перекисного окисления липидов (ПОЛ) [24].

Известно, что органы и ткани в разной степени подвержены действию СР и демонстрируют различную устойчивость в процессе реализации окислительного стресса. По мнению ряда исследователей, это связано с разным уровнем экспрессии антиоксидантных ферментов и особенностями метаболизма разных тканей. Особенности метаболизма различных типов клеток связаны с устойчивостью к окислительному стрессу через внутриклеточный окислительно-восстановительный потенциал (редокс-потенциал), который является производным всех биохимических реакций клетки и вычисляется через отношение концентрации восстановленного глутатиона к концентрации окисленного глутатиона [24, 25]. Наиболее чувствительными к изменению редокс-потенциала являются нейроны головного мозга, максимальная редокс-устойчивость наблюдается в клетках кожи. Именно поэтому окислительный стресс является причиной или важным компонентом многих патологических состояний, развивающихся в центральной нервной системе, таких как черепно-мозговая травма, нейродегенеративные заболевания, ишемическое повреждение мозга, а также является одной из составляющих процесса старения [25].

Таблица 3. Скрининговые тесты: глюкоза плазмы натощак или пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы

Возраст начала скрининга	Группы, в которых проводится скрининг	Частота обследования
Любой возраст	Пациенты с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м^2 + 1 из ФР	При нормальном результате – 1 раз в 3 года
		Лица с предиабетом – 1 раз в год
Более 45 лет	Пациенты с нормальной массой тела в отсутствие ФР	При нормальном результате – 1 раз в 3 года

Рис. 2



Было показано, что основную опасность для нервных клеток при ишемическом поражении головного мозга представляет образование реактивных форм кислорода, накапливающихся в промежуточных звеньях дыхательной цепи [24, 25]. Нарушение метаболических процессов приводит к изменению проницаемости мембран и накоплению кальция внутри нейронов. Одновременно запускается реакция свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов. Активация процессов ПОЛ, истощение эндогенных антиоксидантов и нарушение регуляторных механизмов антирадикальной защиты рассматриваются как ключевые звенья повреждения нейронов. При ишемических и гипоксических поражениях мозга происходят комплексные функционально-метаболические нарушения, в которых ведущую роль играет снижение уровней аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата – универсальных источников энергии для всех биохимических процессов, протекающих в живых организмах. Изменение функций дыхательной цепи митохондрий приводит к нарушению процесса окислительного фосфорилирования. Одновременно активируются компенсаторные метаболические потоки, главным образом, сукцинатокислородный путь окисления, параллельно происходит активация гликолиза, который является альтернативным окислительному фосфорилированию компенсаторным процессом. Однако гликолиз удовлетворяет потребности обмена клеток лишь на 1/3. Наряду с угнетением синтеза АТФ при ишемии нарушаются его транспорт и утилизации. Энергодефицит является причиной подавления синтетических восстановительных процессов [25, 26].

Другим фактором, имеющим особое значение при ишемии и вторичной церебральной гипоксии, являются продукты свободнорадикальных реакций. Источником генерации радикальных частиц служат либо митохондриальные ферменты, либо НАД-Н-оксидаза наружной митохондриальной мембраны, не связанная с дыхательной цепью. Под воздействием окислительного стресса резко возрастает проницаемость мембранных структур митохондрий, саркоплазматического ретикулума и лизосом путем изменения свойств липидов. Вследствие энергодефицита

Рис. 3



снижается активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, связанной с восстановлением кислорода до перекиси водорода, каталазы (восстановление перекиси водорода до воды) и глутатионпероксидазы (нерадикальное разложение перекиси водорода и органических перекисей). Одновременно уменьшается количество практически всех водо- и жирорастворимых антиоксидантов. Нейрональные структуры наиболее уязвимы в условиях гиперпродукции СР, так как поступление антиоксидантных факторов в условиях ишемии из кровеносного русла в головной мозг значительно снижено, а содержание фосфолипидов – главного субстрата ПОЛ, активирующегося при ишемии, самое высокое во всем организме [26, 27].

Таким образом, ишемия инициирует каскад биохимических реакций, лежащих в основе тканевого повреждения: гипоксию клеток, окислительный стресс, энергетический дефицит, нарушения реологических свойств крови, изменение сосудистого тонуса, эндотелиальную дисфункцию.

Основные механизмы ишемическо-гипоксического повреждения клеток требуют своевременной коррекции возникающих нарушений, т.е. являются обоснованием для комплексной терапии, включающей препараты: антигипоксиканты, антиоксиданты, энергокорректоры, вазодилаторы и цитопротекторы. Таким образом, формируется полипрагматизация. А можно ли избежать назначения чрезмерного количества препаратов?

Универсальный препарат для терапии

Несомненным достижением отечественной фармацевтической науки, к которой, безусловно, можно отнести период существования СССР, является создание в Латвийском институте органического синтеза препарата мельдоний (Милдронат®), обладающего комплексным действием, его механизм связан с влиянием на базисные звенья патогенеза ишемического повреждения клеток и тканей. На сегодняшний день, препарат Милдронат® (Гриндекс, Латвия) нашел широкое применение в клинической практике, особенно у коморбидных пациентов.

Милдронат® относится к классу парциальных ингибиторов окисления жирных кислот и является конкурентным ингибитором γ -бутиробетаингидроксилазы – фермента, превращающего эндогенный γ -бутиробетаин в карнитин. Карнитин в организме человека обеспечивает транспорт длинноцепочных свободных жирных кислот (СЖК) через мембраны митохондрий к месту их окисления в митохондриальном матриксе. Снижение его концентрации в организме тормозит проникновение длинноцепочных жирных кислот в митохондрии [28]. Поэтому при применении Милдроната интенсивность β -окисления СЖК существенно снижается. Следует отметить, что окисление СЖК является наиболее кислородозатратным способом производства энергии, который в полной мере осуществим лишь при отсутствии ишемии и гипоксии. Однако при нарушениях кровообращения или перегрузках организма поступление кислорода в органы и ткани не соответствует его потреблению, что приводит к развитию ишемических повреждений, и в клетках накапливаются активированные формы СЖК, которые катализируют захват СЖК и блокируют альтернативный путь производства энергии за счет окисления глюкозы и других субстратов. В этой ситуации необходимо снизить интенсивность мобилизации СЖК из жировой ткани, ограничить поступления СЖК в митохондрии и активизировать аэробный гликолиз, так как последний позволяет клеткам экономнее использовать кислород для производства энергии. Снижение концентрации карнитина является эндогенным сигналом, включающим адаптационный в отношении ишемии механизм – активацию и экспрессию вовлеченных в аэробный гликолиз клеточных рецепторов, транспортных систем и ферментов. Этот механизм лежит в основе широко известного феномена preconditionирования, заключающегося в том, что короткие эпизоды ишемии тренируют миокард и адаптирует его к ишемии, в том числе предупреждая развитие ИМ. Таким образом, индуцированное Милдронатом снижение концентрации карнитина способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза, а также предупреждает накопление в клетках цитотоксичных промежуточных продуктов β -окисления. Подобно тому, что происходит на молекулярном уровне при preconditionировании или физических тренировках, в результате воздействия Милдроната ишемический миокард переключается на преимущественное потребление глюкозы, что является менее кислородозатратным способом производства энергии и способствует выживанию клеток при ишемии.

Механизм действия Милдроната определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. В случае острого ишемического повреждения миокарда мельдоний замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. При сердечной недостаточности повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообра-

ния улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае васкулярной и дистрофической патологии сосудов глазного дна. Характерно также тонизирующее действие на центральную нервную систему, устранение функциональных нарушений соматической и вегетативной нервных систем у больных хроническим алкоголизмом при синдроме абстиненции [28–35].

Однако при исследовании фармакологических свойств Милдроната было выявлено, что ряд физиологических эффектов этого препарата не может быть объяснен его корригирующим действием на вышеизложенный энергетический метаболизм, а существуют альтернативные, некарнитинные механизмы его влияния. К числу таковых относится и его благотворное влияние на нервную систему, поскольку нейроны не утилизируют СЖК для производства энергии. За последние годы был опубликован целый ряд экспериментальных и клинических исследований, которые в существенной степени дополнили наши представления о механизмах влияния Милдроната на центральную и периферическую нервную систему и возможностях его клинического применения [29–35]. Несомненно, наибольшее количество исследований и публикаций посвящено эффектам и результатам лечения Милдронатом ишемических поражений мозга, которые объясняют комплексное действие Милдроната на ряд патогенетических факторов, вызывающих повреждение нейронов при ишемии. Можно выделить два основных пути влияния Милдроната на нервную систему, которые реализуются несколькими параллельными механизмами (рис. 2). Изложенные механизмы лежат в основе нейропротективных или защитных, а также нейромодулирующих или восстановительных эффектов Милдроната при разных патологических состояниях, как в центральной, так и периферической нервной системе. Сегодня получены данные об эффективности применения Милдроната у больных, перенесших инсульт, травмы головного мозга и страдающих хронической ишемией мозга. У этих пациентов Милдронат® улучшает двигательные функции, а также положительно влияет на память и другие нейропсихологические и когнитивные функции.

Также был отмечен положительный лечебный эффект Милдроната при периферической диабетической невропатии. Милдронат® можно использовать в дополнительной терапии лечения эпилепсии, психосоматических заболеваний и алкоголизма. Наблюдается тенденция к повышению клинической эффективности при применении препарата в дозах до 1 г/сут. Согласно современным представлениям [23–27], при решении вопроса о защите организма от гипоксии на первый план выступает проблема коррекции функции митохондрий и устранения или предупреждения нарушений аэробного энергетического обмена. Возможности Милдроната можно сопоставить с целым рядом представителей класса метаболических цитопротекторов:

1. Антигипоксикант – способствует улучшению утилизации организмом кислорода и снижению потребности в нем органов и тканей, суммарно повышая устойчивость к гипоксии.
2. Антиоксидант – уменьшает интенсивность ПОЛ и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса.
3. Цитопротектор – перестраивает энергетический метаболизм, повышая его эффективность; уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот.
4. Вазокорректор – стимулирует выработку оксида азота, уменьшение интенсивности его свободнорадикальной инактивации, нормализацию дисфункции эндотелия.

5. Энергокорректор – увеличивает интенсивность процессов окисления глюкозы, увеличивая энергетический потенциал клетки.

6. Комплексное действие – объединяет все вышеперечисленные эффекты.

Таким образом, системное метаболическое и антиишемическое действие Милдроната, в результате которого улучшается кровоснабжение мозга и предотвращается влияние факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, делает возможным использование данного препарата вместо нескольких других, выполняющих лишь часть его функций (рис. 3).

Применение и дозы

Учитывая патогенез повреждений головного мозга при ЦВЗ и необходимость практически постоянной коррекции ишемическо-гипоксических клеточных нарушений, рекомендуется проведение регулярных поддерживающих курсов препаратом Милдронат®. Для лечения ЦВЗ (на фоне атеросклероза сосудов головного мозга и/или АГ) в стадии декомпенсации Милдронат® назначают по 0,5–1,0 г (5–10 мл) внутривенно ежедневно в течение 10 дней, далее переходят на пероральный прием по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 4–6 нед, возможен и более длительный прием, до года. Для курсовой профилактики прогрессирования ЦВЗ (фаза компенсации) препарат рекомендуется вводить по 0,5 г (5 мл препарата Милдронат®) внутримышечно или внутривенно 1 раз в день в течение 10 дней, затем по 0,5–1,0 г внутрь. Общий курс лечения 4–6 нед. Можно изначально использовать для курсовой профилактики таблетированную форму по 0,5 г дважды в день в течение не менее 4–6 нед.

Литература/References

1. Заболеваемость населения России в 2007 году. Статистические материалы. М., 2008. / *Zabolevaemost' naseleniia Rossii v 2007 godu. Statisticheskie materialy.* M., 2008. [in Russian]
2. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Disease* 1970; 23 (7): 455–68.
3. Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med* 1995; 14: 721–3.
4. Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract* 1996; 2 (2): 65–70.
5. Fortin M, Lapointe L, Hudon C et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 20 (2): 51.
6. Boyd C.M. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for performance. *JAMA* 2005; 294 (6): 716–24.
7. Caughey GE, Vitry AJ, Cibert AL. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health* 2008; 8: 221.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales HL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–83.
9. Кухарчук В.В. Артериальная гипертония, нарушения липидного обмена и атеросклероз. В кн.: Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005; с. 289–99. / *Kukharchuk V.V. Arterial'naia gipertonii, narusheniia lipidnogo obmena i ateroskleroz. V kn.: Rukovodstvo po arterial'noi gipertonii.* Pod red. E.I.Chazova, I.E.Chazovoi. M.: Media Medika, 2005; s. 289–99. [in Russian]
10. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
11. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). *Клин. фармакология и терапия.* 2002; 11 (3): 16–8. / *Moiseev V.S., Kobalava Zh.D. Kardiorena'nyi sindrom (pochechnyi faktor i povyshenie riska serdechno-sosudistykh zabolevanii).* Klin. farmakologiya i terapiia. 2002; 11 (3): 16–8. [in Russian]
12. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевт. арх.* 2004; 6: 39–46. / *Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh.D. Kardiorena'nye vzaimodeistviia: klinicheskoe znachenie i rol' v patogeneze zabolevanii serdechno-sosudistoi sistemy i pochek.* Terapevt. arkh. 2004; 6: 39–46. [in Russian]
13. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Терапевт. арх.* 2007; 6: 5–10. / *Muk-*

- hin N.A. Snizhenie skorosti klubochkovoi fil'tratsii – obshchepopulatsionnyi marker neblagopriiatnogo prognoza. *Terapevt. arkh.* 2007; 6: 5–10. [in Russian]
14. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050–65.
 15. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Рос. кардиол. журн.* 2014, 8 (112): 7–37. / Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaya bolezni' почек: strategii kardio-nefroproteksii. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2014, 8 (112): 7–37. [in Russian]
 16. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375 (9731): 2073–81.
 17. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 5th ed. International Diabetes Federation; 2011.
 18. Morris NJ, Wang SL, Stevens LK et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl. 2): 14–21.
 19. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Мед. информ. агентство, 2005. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyi diabet. M.: Med. inform. agentstvo, 2005. [in Russian]
 20. Шишкова В.Н. Особенности развития неврологических осложнений у пациентов с метаболическим синдромом: возможность коррекции и профилактики. *Терапевт. арх.* 2015; 1: 109–14. / Shishkova V.N. Osobennosti razvitiia neurologicheskikh oslozhenii u patsientov s metabolicheskim sindromom: vozmozhnost' korrektsii i profilaktiki. *Terapevt. arkh.* 2015; 1: 109–14. [in Russian]
 21. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370 (9589): 765–73.
 22. Eisner MD, Yelin EH, Trupin L, Blanc PD. The influence of chronic respiratory conditions on health status and work disability. *Am J Public Health* 2002; 92 (9): 1506–13.
 23. Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2009; 4 (6): 461–70.
 24. Силина Е.В., Румянцева С.А., Белевич С.Б., Меньшова Н.И. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2011; 12 (2): 36–42. / Silina E.V., Rumiantseva S.A., Bolevich S.B., Men'shova N.I. Zakonomernosti techeniia svobodnoradikal'nykh protsessov i prognoz ishemicheskogo i gemorragicheskogo insul'ta. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2011; 12 (2): 36–42. [in Russian]
 25. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертонией: минимизация неблагоприятного прогноза. *Терапевт. арх.* 2014; 8: 113–8. / Shishkova V.N. Neiroproteksiia u patsientov s arterial'noi gipertoniei: minimizatsiia neblagopriiatnogo prognoza. *Terapevt. arkh.* 2014; 8: 113–8. [in Russian]
 26. Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. Клиническое руководство. М.–СПб.: Медицинская книга, 2013. / Rumiantseva S.A., Stupin V.A., Oganov R.G. i dr. Teoriia i praktika lecheniia bol'nykh s sosudistoi komorbidnost'iu. *Klinicheskoe rukovodstvo.* M.–SPb.: Meditsinskaia kniga, 2013. [in Russian]
 27. Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта. *Терапевт. арх.* 2014; 11: 128–34. / Shishkova V.N. Kognitivnye narusheniia kak universal'nyi klinicheskii sindrom v praktike terapevta. *Terapevt. arkh.* 2014; 11: 128–34. [in Russian]
 28. Jaudszems K, Kuka J, Gutsaits A et al. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2009; 24 (6): 1269–75.
 29. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Применение Милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. *Фарматека.* 2013; 9: 84–94. / Maksimova M.Iu., Fedorova T.N., Sharypova T.N. Primenenie Mildronata v lechenii bol'nykh s narusheniami mozgovogo krovoobrashcheniia. *Farmateka.* 2013; 9: 84–94. [in Russian]
 30. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е., Шилина Н.Н. Применение милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клин. медицина.* 2007; 85 (7): 39–42. / Statsenko M.E., Belenkova S.V., Sporova O.E., Shilina N.N. Primenenie mildronata v kombinirovannoi terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti v postinfarktnom periode u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. *Klin. meditsina.* 2007; 85 (7): 39–42. [in Russian]
 31. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4 (78): 54–62. / Maksimova M.Iu., Kistenev B.A., Domashenko M.A. i dr. Klinicheskaya effektivnost' i antioksidantnaia aktivnost' mildronata pri ishemicheskom insul'te. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 4 (78): 54–62. [in Russian]
 32. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинко-электрофизиологическое исследование. *Неврол. журн.* 2006; а (1): 1–6. / Damulin I.V., Koberskaia N.N., Antonenko L.M. Vliianie mildronata na kognitivnye narusheniia pri distsirkuliatornoi entsefalopatii: kliniko-elektrofiziologicheskoe issledovanie. *Nevrol. zhurn.* 2006; а (1): 1–6. [in Russian]
 33. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Влияние милдроната на двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Рос. мед. журн.* 2006; 1: 28–32. / Damulin I.V., Antonenko L.M., Koberskaia N.N. Vliianie mildronata na dvigatel'nye rasstroistva pri distsirkuliatornoi entsefalopatii. *Ros. med. zhurn.* 2006; 1: 28–32. [in Russian]
 34. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю. и др. Цитопротекция в общетерапевтической практике. Участковый терапевт. 2012; 4: 37. / Zadionchenko V.S., Shekhian G.G., Timofeeva N.Iu. i dr. Tsitoproteksiia v obshcheterapevticheskoi praktike. *Uchastkovyi terapevt.* 2012; 4: 37. [in Russian]
 35. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 2 (82): 45–51. / Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. i dr. Vliianie mildronata v sostave kombinirovannoi terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 na uglevodnyi, lipidnyi obmen i pokazateli oksidativnogo stressa. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2010; 2 (82): 45–51. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шишкова Вероника Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. нейрореабилитации ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации. E-mail: veronika-1306@mail.ru