

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-15>

Оценка эффективности метаболической терапии у пожилых пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших ишемический инсульт

В.Н. Шишкова^{1,2}, кандидат медицинских наук,
А.Ю. Ременник¹, кандидат медицинских наук,
Е.И. Керимова¹,

Е.В. Саютина³, кандидат медицинских наук,
Л.А. Капустина⁴, кандидат медицинских наук

¹Центр патологии речи и нейрореабилитации
Департамента здравоохранения Москвы

²Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова

³Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

⁴Городская поликлиника №69 Департамента здравоохранения Москвы
E-mail: veronika-1306@mail.ru

Целью настоящего открытого рандомизированного контролируемого исследования явилось изучение динамики показателей углеводного и липидного обмена, а также концентрации маркера развития сердечной недостаточности – мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), на фоне применения препарата Милдронат в дозе 1000 мг в сутки, в дополнение к стандартному курсу терапии, у пожилых пациентов, перенесших первый или повторный ишемический инсульт (ИИ).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 60 до 90 лет, перенесших в 2019 г. первый или повторный ИИ. Все отобранные в исследование пациенты были рандомизированы в 2 группы: в 1-й группе (n=30) пациентам к терапии был добавлен Милдронат в капсулах по 500 мг 2 раза в день на протяжении 12 нед; во 2-й группе (n=30) Милдронат не применялся. Всем включенным пациентам было проведено двукратное исследование биохимических параметров крови – глюкозы, холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), С-реактивного протеина (СРБ-НС), NT-proBNP, гликированного гемоглобина (HbA1c) в начале курса лечения и по его завершении. Период наблюдения составил 12 нед. Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию, включающую вторичную профилактику инсульта и коррекцию всех имеющихся в данный момент сопутствующих заболеваний, в том числе антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную, антикоагулянтную и гипогликемическую.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе, в которой пациентам к терапии был добавлен препарат Милдронат в дозе 1000 мг в сутки на протяжении 12 нед, отмечалось достоверное уменьшение таких показателей, как глюкоза, HbA1c, ТГ, АЛТ, АСТ и NT-proBNP. Уровень таких показателей, как ХС, ХС ЛПНП, индекс атерогенности, СРБ и креатинин, снизился в 1-й группе, а уровень ХС ЛПВП, наоборот – возрос, однако эти изменения не достигли статистической значимости к концу наблюдения. Соответственно, в контрольной группе достоверных изменений в изучаемых биохимических параметрах не выявлено.

Заключение. На основании проведенного нами открытого рандомизированного контролируемого исследования можно сделать вывод о том, что Милдронат может оказывать положительное влияние на показатели углеводного и липидного обмена, а также улучшать состояние функции миокарда и печени у пожилых пациентов, перенесших первый или повторный ИИ.

Ключевые слова: углеводные и липидные нарушения, Милдронат, ишемический инсульт, реабилитация.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. и др. Оценка эффективности метаболической терапии у пожилых пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших ишемический инсульт // Врач. – 2020; 31 (3): 69–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-15>

Изменения, которые становятся особенно заметными в демографическом профиле большинства развитых стран мира в последние десятилетия, это, безусловно, феномен демографического старения населения. В соответствии с определением экспертов ВОЗ, демографическое старение выражено долей граждан страны в возрасте старше 65 лет. Так, если доля таковых составляет >7%, то население страны считается стареющим. В современной России доля людей пожилого и старческого возраста сопоставима с аналогичным показателем в странах Западной Европы и США и составляет около 30 млн, что превышает 20% всего населения страны. Согласно оптимистическому варианту прогноза, численность населения России в возрасте старше 65 лет к 2031 г. составит 42,3 млн, что будет соответствовать 28,7% [1]. Подобные демографические изменения в стране требуют внесения корректив в подходы ко многим клиническим проблемам, прежде всего потому, что у пожилого человека существует ряд особенностей и потребностей. Так, у пожилого человека отмечаются не только традиционные заболевания и факторы риска (сердечно-сосудистые, метаболические, воспалительные и т.д.), но и специфические для данного возраста проблемы – падения, прогрессирование когнитивных расстройств, депрессия, сенсорные дефициты, эдентуализм, саркопения и другие состояния, которые ускоряют старение и делают пожилого человека более уязвимым. Все это делает актуальным изучение вопросов здоровья и профилактики заболеваний в пожилом возрасте.

Изменение или ухудшение состояния здоровья человека с возрастом является закономерным, поскольку сам возраст является фактором риска развития многих заболеваний. Согласно данным исследований, у 82% лиц пожилого возраста имеются несколько хронических заболеваний, в среднем 4–5 [2, 3]. Не вызывает удивления тот факт, что ведущими в структуре заболеваемости людей пожилого возраста являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Так, в России распространенность у пожилых людей артериальной гипертензии (АГ) составляет 65,2%, а ИБС – 47,8%. Также сегодня отмечается рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) среди пожилого населения, что резко увеличивает риск инвалидизации пациентов и оказывает значительное негативное влияние на качество жизни [2, 3]. Пожилые люди, страдающие СД, в 2 раза чаще становятся физически немощными и имеют повышенный риск развития деменции, сердечной недостаточности, падений и переломов. В настоящее время СД является заболеванием, входящим в самые частые коморбидные ассоциации у лиц среднего и пожилого возраста, поскольку его распространенность в популяции постоянно растет, что ассоциировано с возрастным аспектом. Так, согласно статистике ВОЗ, к 2030 г. в мире предполагается увеличение чис-

ла больных СД до 552 млн человек, при этом >90% из них – СД типа 2 (СД2) [4]. СД2 является «плацдармом» для развития ССЗ, особенно высок риск развития таких состояний, как ИБС, инфаркт, АГ, инсульт. Также существует проблема гипогликемии, возникающая во время процесса достижения компенсации уровня сахара в крови, поскольку у пациентов состояние гипогликемии может быть связано с высоким риском внезапной сердечно-сосудистой смерти, развитием инсульта, а также деменции [4].

Современная система оказания медицинской помощи направлена, как правило, на лечение одного основного заболевания, согласно клиническим рекомендациям, в то время как в отношении пожилого человека, имеющего большой набор разнообразных сопутствующих патологий, такой подход может быть вреден, поскольку не учитывает коморбидность и возраст. В большинстве своем рекомендации основаны на результатах исследований, полученных у более молодых пациентов, без большого количества сопутствующих заболеваний и полипрагмазии [3, 4]. Следует также помнить, что основная концепция в лечении пожилого пациента заключается не только в том, чтобы учесть все болезни, но и правильно оценить и по возможности сохранить функциональный статус данного пожилого человека и постараться не ухудшить качество его жизни.

Одними из часто назначаемых в настоящее время препаратов пожилым коморбидным пациентам являются парциальные ингибиторы β -окисления жирных кислот. Их механизм основан на повышении эффективности использования кислорода в условиях ишемии и переключение метаболизма на более экономные пути получения энергии [4]. Ярким представителем данной группы является препарат Милдронат (мельдоний), выделяющийся из всей группы более широким спектром действия, основным в первую очередь на физиологических механизмах, включающихся в организме при снижении концентрации карнитина. В настоящее время опубликовано около 300 исследований, соответствующих критериям доказательной медицины, посвященных оценке прямых и опосредованных эффектов Милдроната. В настоящее время Милдронат может считаться единственным активно используемым препаратом с многогранными кардиометаболическими эффектами, применение которого способно заменить назначение нескольких препаратов из разных групп, таких как антиоксиданты, антигипоксанты или энергокорректоры. Сегодня нам стали доступны результаты изучения влияния Милдроната на уровень параметров углеводного и липидного обмена, по большей части в условиях экспериментов на биологических моделях. На биологических моделях ожирения, метаболического синдрома и СД было показано положительное влияние Милдроната на уровень гликемии

и гликированного гемоглобина (HbA1c), улучшение состояния толерантности к глюкозе, снижение уровня триглицеридов (ТГ) и другие положительные метаболические эффекты [5–9].

Поскольку Милдронат хорошо себя зарекомендовал не только в терапии ишемических повреждений миокарда, но и с успехом применяется в лечении как острых, так и хронических цереброваскулярных заболеваний [10–14], в том числе у пожилых пациентов, улучшая состояние когнитивных функций и способствуя лучшему восстановлению в период после перенесенного инсульта, появляется возможность оценить влияние Милдроната на состояние углеводного и липидного обмена.

Таким образом, целью настоящего открытого рандомизированного контролируемого исследования явилось изучение динамики показателей углеводного и липидного обмена, а также концентрации маркера развития сердечной недостаточности – мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), на фоне применения препарата Милдронат в дозе 1000 мг в сутки, в дополнение к стандартному курсу терапии, у пожилых пациентов, перенесших первый или повторный ишемический инсульт (ИИ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 60 до 90 лет, перенесших первый или повторный инсульт в 2019 г. Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию, включавшую вторичную профилактику инсульта и коррекцию всех имеющихся в данный момент сопутствующих заболеваний (антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную, антикоагулянтную, гипогликемическую и т.д.).

Критерии включения пациентов в исследование:

- все пациенты перенесли первый или повторный ИИ в 2019 г., верифицированный по данным магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга или представленной медицинской документации;
- допускалось наличие признаков хронической ишемии головного мозга, а также указания на перенесенные транзиторные ишемические атаки в прошлом;
- допускались заболевания сердечно-сосудистой системы: ИБС, фибрилляция предсердий, АГ, перенесенный инфаркт, состояния после операций по реваскуляризации миокарда, хроническая сердечная недостаточность, атеросклеротические поражения сосудов разной локализации;
- допускалось наличие установленного СД или предиабета (нарушенной гликемии натощак и/или нарушенной толерантности к глюкозе);
- допускалось наличие хронической болезни почек до IV стадии включительно;

- допускались другие сопутствующие хронические заболевания: опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочные и дерматологические.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- паренхиматозное либо субарахноидальное кровоизлияние;
- перенесенные тяжелые черепно-мозговые травмы в течение последнего года;
- эпилептический синдром в анамнезе или в структуре настоящего заболевания;
- приверженность алкоголизации;
- установленные психические заболевания;
- терминальные стадии поражения почек и печени;
- ранее установленная гиперчувствительность к мельдонию.

Все отобранные в исследование пациенты были рандомизированы в 2 группы: пациентам 1-й группы (n=30) к терапии был добавлен Милдронат в капсулах по 500 мг 2 раза в день в течение 12 нед; во 2-й группе (n=30) Милдронат не применялся. Пациентам обеих групп выполнялось стандартное обследование, включавшее измерение массы тела, роста, расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение объема бедер, объема талии; ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Всем включенным пациентам было проведено двукратное исследование биохимических параметров крови: глюкозы, холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, С-реактивного протеина (СРБ-НС), NT-proBNP, гликированного гемоглобина (HbA1c) в начале курса лечения и по его завершении. Период наблюдения составил 12 нед.

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

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы R. Данные представлены в виде медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ), разностью медиан в начале и в конце в группе (Me₁–Me₂). Для проверки нормальности распределения использовали W-критерий Шапиро–Уилка и критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для оценки достоверности различий частот использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса и точный критерий Фишера (двусторонний).

Расчет ДИ медиан и их разностей проводился по методике, представленной в [19]. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 60 пациентов (38 мужчин и 22 женщины), перенесших первый или повторный ИИ в 2019 г., возраст пациентов в 1 группе (n=30) составил 66 (63; 77) года, во 2 группе (n=30) – 67 (62; 78) года. Гендерный состав: в 1 группу были рандомизированы 12 женщин (40%), а во 2-ю – 10 (33%) женщин. Сопутствующая патология у пациентов обеих групп представлена в табл. 1. Как видно из представленных данных, группы пациентов не отличались по возрасту, полу и сопутствующей патологии.

Результаты двукратного измерения показателей углеводного и липидного метаболизма, а также уровня NT-proBNP у пациентов двух групп представлены в табл. 2. За время наблюдения в обеих группах пациенты получали терапию без изменений в ее составе.

Как видно из представленных данных, в 1-й группе, в которой пациентам к терапии был добавлен препарат Милдронат в дозе 1000 мг в сутки течение 12 нед, отмечается достоверное снижение уровня глюкозы, HbA1c, ТГ, АЛТ, АСТ и NT-proBNP. На рис. 1–6 представлено изменение медиан значений некоторых изученных параметров за время наблюдения. Следует отметить, что уровень ХС, ХС ЛПНП, СРБ и креатинина, индекс атерогенности снизились в 1-й группе, а ХС ЛПВП, наоборот – возрос, однако эти изменения не достигли статистической значимости к концу наблюдения, но, возможно, требуется более длительное наблюдение для достижения статистически значимого различия данных параметров. Соответственно в контрольной группе до-

Таблица 1

Параметры	Сопутствующая патология; n (%)		
	Милдронат (n=30)	Контроль (n=30)	Уровень значимости p
Перенесенный ИИ	30 (100)	30 (100)	1,0**
СД	18 (60)	16 (53)	0,795*
АГ	30 (100)	30 (100)	1,0**
Фибрилляция предсердий	15 (50)	12 (40)	0,604*
ИБС	8 (27)	10 (33)	0,779*
Хроническая сердечная недостаточность	5 (17)	5 (17)	1,0**
Язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки	1 (3)	0	0,999**
Остеоартроз	6 (20)	7 (23)	1,0*
Хроническая болезнь почек I–IV стадии	25 (83)	27 (90)	0,706**
Псориаз	1 (3)	0	0,999**
Хроническая обструктивная болезнь легких	8 (27)	11 (37)	0,579*

Примечание. * – критерий χ^2 с поправкой Йетса; ** – точный критерий Фишера (двусторонний).

Таблица 2

Изменения биохимических параметров в группах за время наблюдения (95% ДИ)

Параметр	Милдронат			Уровень значимости, p*	Контроль			Уровень значимости, p*
	Me ₁	Me ₂	Me ₁ -Me ₂		Me ₁	Me ₂	Me ₁ -Me ₂	
Креатинин, мкмоль/л	99 (72; 107)	94 (83; 110)	0 (-10; 9)	0,977	95 (85; 110)	98 (88; 108)	1 (-4; 4)	0,483
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,7; 6,2)	4,9 (4,2; 5,9)	-0,4 (-0,5; -0,1)	0,008	5,3 (4,8; 6,1)	5,0 (4,7; 5,9)	0,0 (-0,3; 0,2)	0,736
ХС, ммоль/л	4,5 (3,1; 5,8)	4,2 (3,1; 6,4)	-0,1 (-0,6; 0,8)	0,826	4,0 (3,4; 5,2)	3,9 (3,4; 5,2)	0,1 (-0,3; 0,6)	0,413
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,18 (0,95; 1,66)	1,22 (1,01; 1,63)	0,03 (-0,08; 0,11)	0,460	1,11 (1,01; 1,54)	1,08 (1,00; 1,53)	-0,05 (-0,09; 0,01)	0,064
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,43 (1,68; 3,65)	1,92 (1,36; 3,18)	-0,34 (-0,86; 0,30)	0,177	1,94 (1,58; 3,12)	2,14 (1,63; 3,21)	0,16 (0,08; 0,33)	0,320
Индекс атерогенности	2,5 (2,1; 3,2)	2,3 (1,7; 3,6)	-0,2 (-0,6; 0,30)	0,362	2,6 (1,8; 3,5)	2,8 (2,2; 3,9)	0,3 (-0,2; 0,7)	0,119
ТГ, ммоль/л	1,22 (0,90; 1,50)	0,98 (0,72; 1,20)	-0,17 (-0,31; -0,04)	0,015	1,36 (1,16; 2,01)	1,48 (1,14; 2,09)	0,17 (-0,03; 0,34)	0,074
АроА1, г/л	1,97 (1,69; 2,27)	1,99 (1,71; 2,46)	0,08 (-0,10; 0,22)	0,334	1,95 (1,81; 2,40)	1,75 (1,54; 1,99)	-0,28 (-0,39; -0,17)	0,08
АроВ, г/л	1,39 (1,14; 1,85)	1,39 (1,17; 1,93)	-0,02 (-0,12; 0,28)	0,842	1,49 (1,25; 1,61)	1,51 (1,36; 1,95)	0,28 (0,12; 0,38)	0,901
АСТ, Ед/л	23 (20; 32)	23 (18; 30)	-2 (-4; 0)	0,040	21 (18; 27)	23 (21; 30)	2 (0; 3)	0,067
АЛТ, Ед/л	24 (19; 36)	20 (17; 27)	-3 (-7; 1)	0,046	22 (15; 28)	24 (19; 29)	2 (0; 3)	0,051
СРБ-НС, мг/л	2,52 (0,44; 5,66)	1,36 (0,32; 4,29)	-0,39 (-1,64; 0,80)	0,281	2,57 (0,95; 5,10)	2,77 (1,32; 9,29)	0,12 (-0,13; 5,07)	0,201
НbА1с, %	5,20 (4,61; 5,94)	4,78 (4,25; 5,34)	-0,42 (-0,71; -0,14)	0,011	5,08 (4,78; 6,63)	5,08 (4,21; 6,69)	0,10 (-0,11; 0,20)	0,170
ProBNP, пг/мл	90 (56; 312)	64 (44; 280)	-27 (-84; -8)	0,011	74 (25; 301)	129 (70; 298)	26 (8; 42)	0,086

Примечание. Me₁ – медиана в начале исследования, Me₂ – медиана в конце исследования, Me₁-Me₂ – разница медиан до и после исследования в каждой группе; * – критерий Уилкоксона.

стоверных изменений изучаемых биохимических параметров не выявлено. Наши результаты согласуются с таковыми, полученными в большинстве других исследований с применением препарата Милдронат [9, 10, 14–17]. В то же время наряду с достоверным улучшением параметров углеводного обмена, ТГ и NT-proBNP отмечается достоверное уменьшение уровня печеночных ферментов – АЛТ и АСТ на фоне терапии Милдронатом в дозе 1000 мг в сутки, что может свидетельствовать о благоприятном эффекте препарата на функцию

печени у пожилых пациентов в условиях полипрагмазии. Это важный момент, связанный с безопасностью длительной терапии Милдронатом, очень актуален, поскольку чаще всего данный препарат назначается, во-первых, коморбидным пациентам с несколькими патологиями, получающим, соответственно, несколько препаратов, во-вторых – пожилым лицам с различными вариантами изменений функций печени и почек.

Недавно проведенные исследования по изучению активности печеночных ферментов цитохрома Р450 на

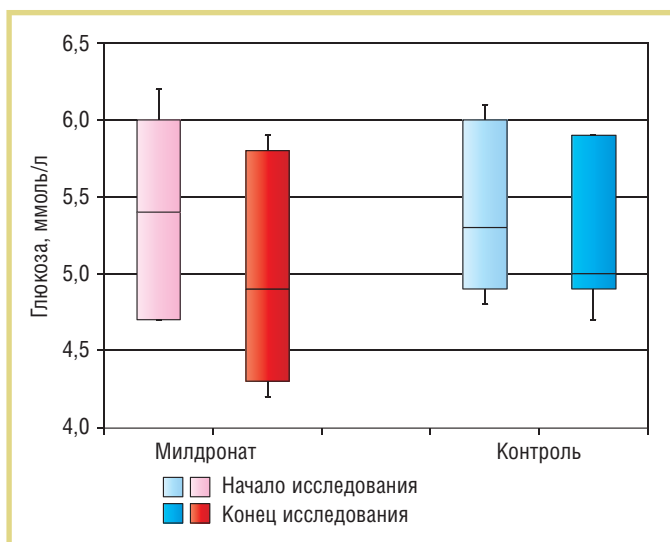


Рис. 1. Показатель уровня глюкозы за время наблюдения

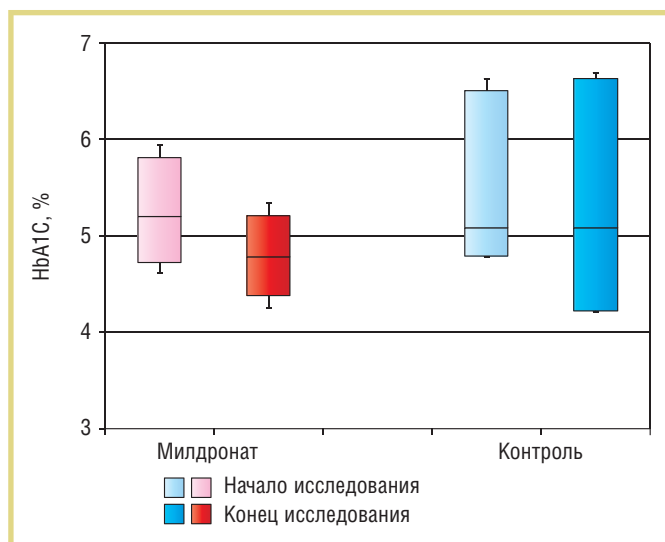


Рис. 2. Показатель уровня HbA1c за время наблюдения

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®
©Grindex, 2020



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

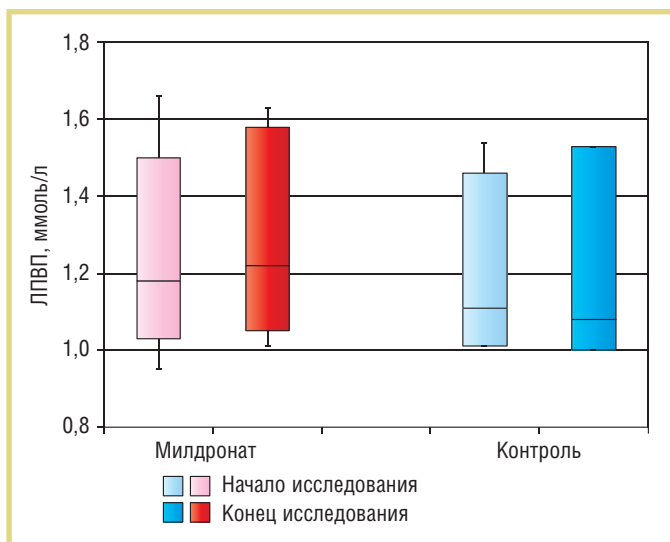


Рис. 3. Показатель уровня ЛПВП за время наблюдения

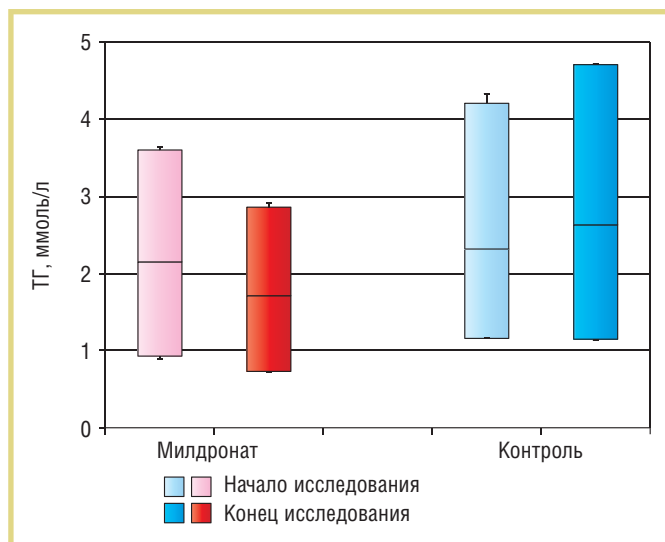


Рис. 5. Показатель уровня ТГ за время наблюдения

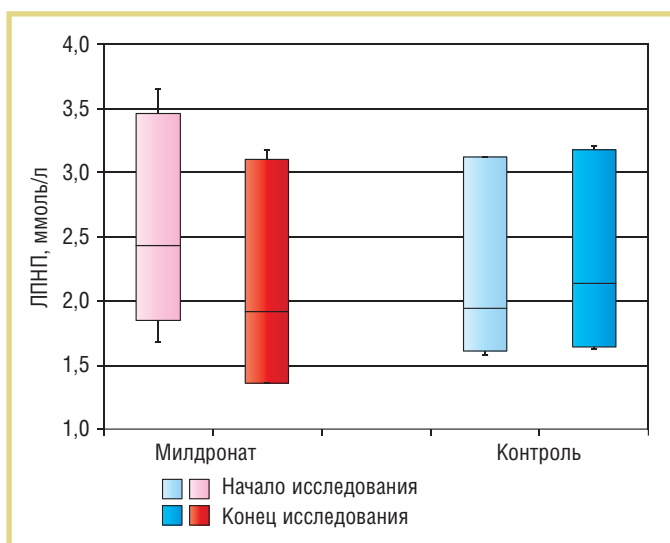


Рис. 4. Показатель уровня ЛПНП за время наблюдения

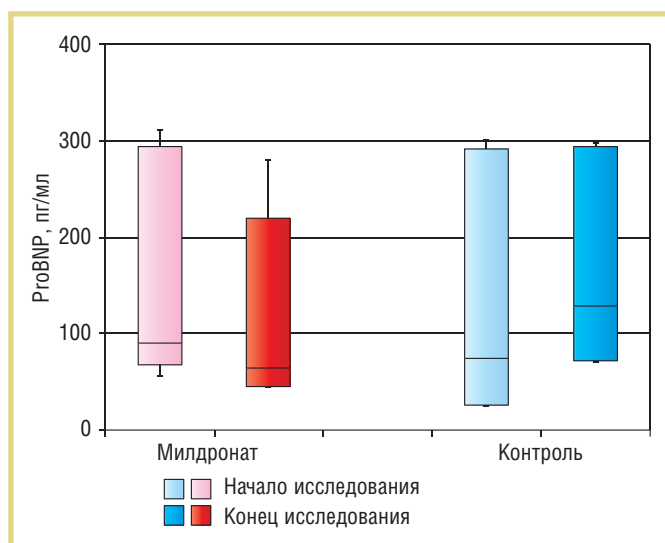


Рис. 6. Показатель уровня pBNP за время наблюдения

фоне терапии Милдронатом в составе лечебного комплекса показали весьма низкую вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия. Данную информацию следует принять во внимание, учитывая, что выбор оптимального современного лечения предполагает назначение Милдроната в комбинации с различными вариантами базовой терапии, и этот выбор должен быть безопасен [19].

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что Милдронат может оказывать положительное влияние на показатели углеводного и липидного обмена, а также улучшать состояние функции миокарда и печени у пожилых пациентов, перенесших первый или повторный ИИ.

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/Reference

1. Гринин В.М., Шестемирова Э.И., Демографическое старение в России на современном этапе // Вестник РАМН. – 2015; 70 (3): 348–54 [Grinin V.M., Shestemirova E.I. Demographic Ageing in Russia at the Present Stage // Vestnik RAMN. – 2015; 70 (3): 348–54 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1332
2. Оганов Р.Г., Симащенко В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019; 18 (1): 5–66 [Oganov R.G., Simanenko V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2019; 18 (1): 5–66 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
3. Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016; 116 (5): 106–11 [Putilina M.V. Comorbidity in elderly patients // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. – 2016; 116 (5): 106–11 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/invetro201611651106-111>

4. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрогмазия: фокус и цитопротекция // *Consilium Medicum*. – 2016; 18 (12): 73–9 [Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection // *Consilium Medicum*. – 2016; 18 (12): 73–9 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.12.73-9
5. Degrace P., Demizieux L., Du Z. et al. Regulation of lipid flux between liver and adipose tissue during transient hepatic steatosis in carnitine-depleted rats // *J. Biol. Chem.* – 2007; 282: 20816–26. DOI: 10.1074/jbc.M611391200
6. Liepinsh E., Vilskersts R., Zvejniece L. et al. Protective effects of mildronate in an experimental model of type 2 diabetesingoto-kakizaki rats // *Br. J. Pharmacol.* – 2009; 157: 1549–56. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00319.x
7. Sokolovska J., Isajevs S., Sugoka O. et al. Correction of glycaemia and GLUT1 level by mildronate in rat streptozotocind diabetes mellitus model // *Cell Biochem. Funct.* – 2011; 29: 55–63. DOI: 10.1002/cbf.1719
8. Sokolovska J., Rumaks J., Karajeva N. et al. The influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model // *Biomed. Khim.* – 2011; 57: 490–500. DOI: 10.18097/pbmc20115705490
9. Liepinsh E., Skapare E., Svalbe B. et al. Anti-diabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011; 658: 277–83. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.02.019
10. Сычев А.С., Царегородцев С.В., Кебина А.Л. и др. Эффективность применения мелдония в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности // *Лечащий врач*. – 2019; 2: 11–5 [Sycheva A.S., Tsaregorodtsev S.V., Kebina A.L. et al. Efficiency of meldonium application in complex treatment of patients with chronic heart failure decompensation // *Lechashchii vrach*. – 2019; 2: 11–5 (in Russ.)].
11. Шишкова В., Зотова Л., Малукова 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 enhancing the efficiency of early comprehensive rehabilitation in patients with poststroke aphasia // *Vrach*. – 2018; 29 (6): 39–44 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>
12. Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике // *Consilium Medicum*. – 2019; 21 (2): 43–7 [Shishkova V.N. New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice // *Consilium Medicum*. – 2019; 21 (2): 43–7 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.190216
13. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Пшеничникова В.В. и др. Мелдоний: эффективные точки применения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2013; 12 (2): 94–7 [Vertkin A.L., Khovasova N.O., Pshenichnikova V.V., et al. Meldonium: effective action points // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2013; 12 (2): 94–7 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-2-94-97>
14. Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Агеев Ф.Т. и др. Использование мелдония для улучшения адаптации пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом к воздействию жары // *Системные гипертензии*. – 2015; 12 (4): 46–51 [Smirnova M.D., Svirida O.N., Ageev F.T. et al. Using meldonium to improve adaptation of patients with hypertension and pre-diabetes to influence of heat // *Systemic Hypertension*. – 2015; 12 (4): 46–51 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-082X_12.4.46-51
15. Лобанова М.В., Поletaева Л.В. Влияние Милдроната на уровень глюкозы крови и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом типа 2 // *Вестник РГМУ*. – 2008; 2 (61): 37 [Lobanova M.V., Poletaeva L.V. Vliyanie Mildronata na uroven' glyukozy krovi i glikirovannogo gemoglobina u bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 // *Vestnik RGMU*. – 2008; 2 (61): 37 (in Russ.)].
16. Туркина С.В., Поletaева Л.В., Иноземцева М.А. Применение мелдония в составе комплексной терапии у больных сахарным диабетом типа 2 с периферической нейропатией: роль инсулинорезистентности // *Вестник ВолгГМУ*. – 2015; 2: 120–3 [Turkina S.V., Poletaeva L.V., Inozemtseva M.A. Use of meldonium in comprehensive treatment of patients with type 2 diabetes associated with peripheral neuropathy. Role of insulin resistance // *Vestnik VolgGMU*. – 2015; 2: 120–3 (in Russ.)].

17. 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: 45–51 [Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. et al. Effects of mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes mellitus // *Russian Journal of Cardiology*. – 2010; 2: 45–51 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2010-2-45-51>

18. Altman D., Machin D., Bryant T. et al. *Statistics with confidence* / Bristol: Arrowsmith Ltd., 2005; 240 p.

19. Кузиков А.В., Булко Т.В., Масамрех Р.А. и др. Анализ влияния мелдония на каталитическую активность цитохрома P450 3A4 // *Вестник РГМУ*. – 2016; 6: 10–5 [Kuzikov A.V., Bulko T.V., Masamrekh R.A. et al. Analysis of mildronate effect on the catalytic activity of cytochrome P450 3A4 // *Vestnik RGMU*. – 2016; 6: 10–5 (in Russ.)]. DOI: 10.24075/brsmu.2016-06-02

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF METABOLIC THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AFTER ISCHEMIC STROKE

V. Shishkova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; A. Remennik¹, Candidate of Medical Sciences; E. Kerimova¹; E. Sayutina³, Candidate of Medical Sciences; L. Kapustina⁴, Candidate of Medical Sciences

¹Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow Healthcare Department

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

⁴City Polyclinic Sixty-Nine, Moscow Healthcare Department

The objective of this open-label randomized controlled study was to investigate the time course of changes in the parameters of carbohydrate and lipid metabolisms and in the concentration of N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP), a marker for heart failure, in elderly patients who had experienced primary or secondary ischemic stroke treated with Mildronate 1000 mg/day added to the standard therapy cycle.

Subjects and methods. The investigation enrolled 60 patients aged 60 to 90 years who had experienced a primary or secondary ischemic stroke in 2019. All the patients selected for this investigation were randomized into two groups. In Group 1 (n=30), the standard therapy was added by Mildronate as 500-mg capsules twice daily for 12 weeks; in Group 2 (n=30) Mildronate was not used. All the included patients underwent a double study of blood biochemical parameters: glucose, cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, ALT, AST, creatinine, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), NT-proBNP, glycated hemoglobin (HbA1c) at the beginning and completion of the treatment cycle. The follow-up period was 12 weeks. All the patients included in the study received therapy that included secondary prevention of stroke and correction using antihypertensive, lipid-lowering, antiplatelet, anticoagulant, and hypoglycemic therapies for all currently existing concomitant diseases.

Results. Group 1, in which Mildronate 1000 mg per day was added to the therapy for 12 weeks, showed a significant decrease in the parameters: glucose, glycated hemoglobin, triglycerides, ALT, AST and brain natriuretic peptide. The levels of cholesterol, LDL-cholesterol, atherogenic index, CRP, and creatinine decreased in Group 1, and, on the contrary, the concentration of HDL-cholesterol increased; however, these changes did not reach statistical significance at the end of the follow-up. In the control group, no significant changes were found in the biochemical parameters under study.

Conclusion. This open-label randomized controlled study has led to the conclusion that Mildronate can have a positive effect on the parameters of carbohydrate and lipid metabolisms and improve myocardial and hepatic functions in elderly patients after a primary or secondary ischemic stroke.

Key words: carbohydrate and lipid disorders, Mildronate, ischemic stroke, rehabilitation.

For citation: Shishkova V., Remennik A., Kerimova E. et al. Evaluation of the efficiency of metabolic therapy in elderly patients with carbohydrate metabolism disorders after ischemic stroke // *Vrach*. – 2020; 31 (3): 69–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-03-15>