

# Выбор p-fox-ингибитора как актуальная терапевтическая стратегия в коррекции кардиометаболических нарушений

В. Н. Шишкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

В современном мире отмечается неуклонный рост числа пациентов с заболеваниями, патогенетически связанными с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, представляющими плацдарм для развития не только сердечно-сосудистых, но и других социально значимых хронических неинфекционных заболеваний. Изучение вопросов патогенетического взаимодействия многочисленных гуморальных и физических факторов в развитии и прогрессировании сосудисто-метаболических нарушений является актуальнейшим направлением современных клинических исследований. За последние десятилетия в научной литературе наблюдается всплеск интереса и подробное обсуждение текущих тенденций в развитии заболеваний и состояний, связанных с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, а также связанных с ними осложнений в различных областях медицины. Предложенные экспертами модели взаимодействия нейрогуморальных, метаболических, сосудистых и других факторов являются важными для понимания процессов, приводящих к увеличению распространенности состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью. Осуществляя реципрокное взаимодействие с развивающимися сосудистыми и метаболическими осложнениями сахарного диабета и ожирения, клеточные нарушения метаболизма должны становиться новой терапевтической целью для улучшения состояния и прогноза пациентов. Перспективным направлением в коррекции внутриклеточных метаболических нарушений является применение лекарственных средств, блокирующих парциальное окисление свободных жирных кислот в митохондриях (*partial fatty acid oxidation inhibitors*) – p-fox-ингибиторов, к которым относятся наиболее часто применяемые в современной клинической практике триметазидин и мелдоний. Широкий спектр коморбидных состояний и различных хронических заболеваний у большинства пациентов диктует необходимость подробного изучения механизмов и особенностей действия, а также межлекарственного взаимодействия данных препаратов. Также существует потребность в обсуждении возможных рисков возникновения побочных эффектов, которые могут ограничивать применение некоторых p-fox-ингибиторов. В настоящем обзоре представлено обсуждение данных вопросов относительно триметазидина и мелдония, а также дана оценка различным вариантам их безопасного клинического применения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сердечно-сосудистые заболевания, метаболические нарушения, инсулинорезистентность, мелдоний, триметазидин.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Choice of p-fox inhibitor as actual therapeutic strategy in correction of cardiometabolic disorders

V. N. Shishkova

National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

## SUMMARY

In the modern world, there is a steady increase in the number of patients with diseases pathogenetically associated with insulin resistance and metabolic syndrome, which represent a springboard for the development of not only cardiovascular, but also other socially significant chronic non-communicable diseases. The study of the pathogenetic interaction of numerous humoral and physical factors in the development and progression of vascular-metabolic disorders is the most relevant area of modern clinical research. Over the past decades, there has been a surge of interest in the scientific literature and a detailed discussion of current trends in the development of diseases and conditions associated with insulin resistance and metabolic syndrome, as well as their associated complications in various fields of medicine. Models of the interaction of neurohumoral, metabolic, vascular and other factors proposed by experts are important for understanding the processes leading to an increase in the prevalence of conditions associated with insulin resistance. Carrying out reciprocal interaction with the developing vascular and metabolic complications of diabetes mellitus and obesity, cellular metabolic disorders should become a new therapeutic target for improving the condition and prognosis of patients. A promising direction in the correction of intracellular metabolic disorders is the use of drugs that block the partial oxidation of free fatty acids in mitochondria (*partial fatty acid oxidation inhibitors*) – p-fox inhibitors, which include the most commonly used in modern clinical practice trimetazidine and melatonin. A wide range of comorbid conditions and various chronic diseases in most patients dictates the need for a detailed study of the mechanisms and features of action, as well as drug-drug interactions of these drugs. There is also a need to discuss the possible risks of side effects that may limit the use of some p-fox inhibitors. This review provides a discussion of these issues in relation to trimetazidine and melatonin, as well as an assessment of various options for their safe clinical use.

**KEYWORDS:** cardiovascular disease, metabolic disorders, insulin resistance, melatonin, trimetazidine.

**CONFLICT OF INTEREST.** The author declares no conflict of interest.

Отмечаемый современными исследователями прогрессивный рост числа пациентов с заболеваниями, патогенетически связанными с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, представляет собой плацдарм для развития не только сердечно-сосудистых, но и многих других социально значимых хронических неинфекционных заболеваний, в том числе ожирение, предиабет и сахарный

диабет 2 типа [1]. С другой стороны, сами классические метаболические нарушения – избыточная масса тела и ожирение, включая висцеральное, предиабет и сахарный диабет 2 типа, – являются значимыми факторами риска развития и осложненного течения распространенных хронических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Необходимо принять во внимание, что на любом этапе

своего развития кардиометаболические нарушения могут существенно ухудшать качество жизни и увеличивать риск инвалидизации населения, а также увеличивать расходы системы здравоохранения.

Изучение вопросов патогенетического взаимодействия многочисленных гуморальных и физических факторов в развитии и прогрессировании сосудисто-метаболических нарушений является актуальнейшим направлением современных клинических исследований. За последние десятилетия в научной литературе наблюдается всплеск интереса и подробное обсуждение текущих тенденций в развитии заболеваний и состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, а также связанных с ними осложнений в различных областях медицины [2–5].

Актуальность вопросов коррекции и профилактики сосудисто-метаболических нарушений и их осложнений в практике врачей-интернистов обусловлена, с одной стороны, высокой частотой встречаемости данных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, ухудшением качества жизни и увеличением числа неблагоприятных исходов, а с другой – недостаточным уровнем внимания к рискам, связанным со сферой метаболических процессов, протекающих в клетке. Предложенные экспертами модели взаимодействия нейрогуморальных, метаболических, сосудистых и других факторов являются важными для понимания процессов, приводящих к увеличению распространенности состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью [6]. Осуществляющие реципрокное взаимодействие с развивающимися сосудистыми и метаболическими осложнениями сахарного диабета и ожирения клеточные нарушения метаболизма постепенно становятся новой терапевтической мишенью для улучшения состояния и прогноза пациентов [7–11].

Одними из перспективных препаратов в коррекции внутриклеточных метаболических нарушений являются лекарственные средства, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот в митохондриях (partial fatty acid oxidation inhibitors) – р-fox-ингибиторы, к которым относятся наиболее часто применяемые в современной клинической практике триметазидин и мельдоний [7, 9–11]. Широкий спектр коморбидных состояний и различных хронических заболеваний у большинства пациентов диктует необходимость подробного изучения механизмов и особенностей действия, а также межлекарственного взаимодействия применяемых препаратов. Также существует потребность в обсуждении возможных рисков возникновения побочных эффектов, которые могут ограничивать применение некоторых р-fox-ингибиторов. Принимая во внимание все вышесказанное, последовательно рассмотрим данные вопросы для триметазидина и мельдония, а также оценим различные варианты их безопасного клинического применения.

### Механизм и локализация оказываемого действия в кардиомиоците

Следует отметить, что разработка препаратов, способных успешно изменить метаболизм миокардиоцитов, ведется довольно давно. На сегодняшний день р-fox-ингибиторы, которые применяются в клинической практике, можно разделить на несколько групп в зависимости от их локализации

и механизма действия в клетке [9]. Первая группа включает препараты, способные оказывать блокирующее действие на ключевые ферменты карнитинового челнока (то есть на переносчики свободных жирных кислот [СЖК] через клеточную мембрану): карнитин-пальмитоил трансферазу-1 (КПТ-1) и (или) карнитин-пальмитоил трансферазу-2 (КПТ-2), тем самым регулируя поступление энергетического субстрата в клетку. В данную группу можно включить широко применяемые в современной кардиологии препараты, имеющие и другие механизмы действия: амиодарон, карведилол, метопролол и мельдоний (Милдронат). Вторую группу составляют препараты, ингибирующие финальную реакцию в процессе β-окисления СЖК, – триметазидин и частично – ранолозин [9–14]. На рисунке представлены локализация и механизм действия препаратов, наиболее часто применяющихся для восстановления и поддержания работоспособного состояния кардиомиоцитов в современной клинической практике.

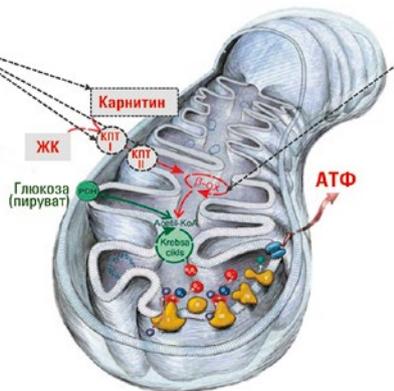
### История развития кардиоцитопротекции и современные акценты

Исторически в группах было больше представителей, но в результате выявления различных неблагоприятных эффектов многие были отозваны из клинической практики. Однако по прошествии времени были найдены пути для избегания или снижения выраженности проявлений побочных эффектов и, несмотря на постоянно возникающие сообщения о неблагоприятных событиях, например развитие паркинсонизма и тремора на фоне лечения триметазидином, это не приводит к отзыву препарата с рынка, но вносит существенные ограничения в его применении. Хорошей иллюстрацией подобного подхода является история препарата пергексилин – эффективного антиангинального средства, которое применялось с лечебной целью в 1970-х и начале 1980-х годов, но было добровольно отозвано производителями из-за случаев токсичности для печени и развития периферической невропатии [12]. Однако последующие исследования показали, что описанная

### Механизм действия

**МИЛДРОНАТ®**  
Мельдоний

- ↓ Концентрации карнитина
- ↑ ГББ (NO-механизм)
- ↓ Транспорт ДЖК в митохондрии
- ↓ Активирование ЖК



**ТРИМЕТАЗИДИН**

Блокирует последний фермент β-окисления всех ЖК

токсичность является результатом накопления фосфолипидов в печени и периферических нервах из-за изменения в функционировании изофермента Cyp2D6 цитохрома P450. Также было показано, что накопление токсинов можно предотвратить путем контроля уровня пергекселина в плазме крови и соответствующим титрованием дозы [15].

В настоящее время уже прояснен механизм развития данного осложнения, характерного для многих препаратов, метаболизирующихся в печени с помощью изофермента Cyp2D6 цитохрома P450. Субстратами для Cyp2D6 являются такие широко используемые препараты, как амиодарон, пропafenон, кодеин, трамадол, метопролол, пропранолол, амитриптилин, флуоксетин, хлорпромазин и др. [16].

Особенностью изофермента Cyp2D6 является высокая вариабельность ферментной активности, причиной которой является генетический полиморфизм, что приводит к многократной разнице в клиренсе препаратов и выходу их концентрации из терапевтического окна и, как следствие, развитие неблагоприятных эффектов. Тем более убедительным выглядит рекомендация о предпочтении безопасных препаратов как с точки зрения ферментного метаболизма в печени с участием цитохрома P450, так и межлекарственного взаимодействия, особенно для пациентов с коморбидными состояниями, получающими одновременно несколько лекарственных средств. Здесь уместно провести параллель с результатами, полученными при изучении безопасности клинического применения мельдония (Милдронат), как с точки зрения ферментного метаболизма в печени, так и с позиции общего влияния препарата на состояние пациентов, получающих одновременно много препаратов.

Так, в исследовании эффективности и безопасности применения мельдония в дозе 1000 мг в сутки в составе комплексной терапии у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и перенесшими ишемический инсульт, наряду с достоверным клиническим улучшением состояния, сочетавшимся с положительной динамикой ряда биохимических параметров, отмечалось достоверное уменьшение уровня печеночных ферментов АЛТ и АСТ, что может свидетельствовать о благоприятном эффекте препарата на функцию печени у пожилых пациентов в условиях полипрагмазии [17, 18]. Это важный момент, связанный с безопасностью длительной терапии Милдронатом, очень актуален, поскольку чаще всего р-foх-ингибиторы назначаются, во-первых, коморбидными пациентам, то есть имеющим несколько патологий и, соответственно, получающих несколько препаратов, а во-вторых – пожилым, имеющим различные варианты изменения функций печени и почек. Важными являются результаты недавно проведенных исследований по изучению активности печеночных изоферментов цитохрома P450 на фоне терапии мельдонием. Так было показано, что мельдоний в составе лечебного комплекса имеет очень низкую вероятность возникновения межлекарственного взаимодействия, поскольку не принимает участия ни в активации изоферментов, ни в ингибировании [19]. Данную информацию следует принять во внимание, учитывая, что выбор оптимального р-foх-ингибитора предполагает назначение его в комбинации с различными вариантами базовой терапии и этот выбор должен быть безопасен.

## Сходство и различия

Следует также подчеркнуть, что существенные различия в механизмах оказываемого лечебного воздействия между препаратами триметазидином и мельдонием значимо влияют на их клинические возможности и дальнейшие перспективы применения у пациентов с различными коморбидными заболеваниями (см. *рис.*). Например, принимая во внимание тот факт, что эффект «липотоксичности», то есть избыточного накопления липидов внутри клеток и их дальнейшего токсического воздействия, при инсулинорезистентности или в условиях ишемии является ключевым механизмом развития кардиомиопатии и сердечной недостаточности, устранение несоответствия между поступлением и утилизацией СЖК может оказывать как профилактический, так и терапевтический эффект [9–11]. Поскольку триметазидин оказывает влияние только на последнюю реакцию β-окисления СЖК, его действие не предотвращает ни избыточное поступление липидов, ни дальнейшее накопление токсичных метаболитов в клетке, в том числе кардиомиоците. Поэтому его эффективность ограничена ишемическими проявлениями атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний без влияния на инициацию липотоксической кардиомиопатии в условиях инсулинорезистентности и связанное с ней дальнейшее развитие сердечной недостаточности [10, 11]. С другой стороны, проведенные клинические исследования подтвердили наличие положительного эффекта у препарата Милдронат в отношении углеводного обмена, инсулинорезистентности и прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом [10, 17, 20–24].

Необходимо принять во внимание, что мельдоний (Милдронат) обладает спектром дополнительных благоприятных эффектов. О нем следует сказать подробнее. Мельдоний по своей структуре является конкурентным ингибитором γ-бутиробетаингидроксилазы – фермента, превращающего эндогенный γ-бутиробетаин в карнитин. Мельдоний также обладает способностью уменьшать транспорт карнитина из мест синтеза и абсорбции благодаря конкурентному воздействию на специфический белок-транспортёр OCTLN2 (organic carnitine cation transporter 2). Таким образом, в основе одного из важных терапевтических эффектов мельдония лежит уменьшение содержания карнитина в плазме, что приводит к снижению интенсивности β-окисления СЖК, поскольку происходит блокирование карнитин-зависимых транспортных систем КПТ-1 и КПТ-2, что делает мельдоний высокоэффективным регулятором субстратного метаболизма кардиомиоцитов и не только [20, 24]. Так, под действием мельдония происходит, с одной стороны, выраженное ограничение транспорта длинноцепочечных СЖК в митохондрии, что предотвращает чрезмерное накопление токсичных липидных метаболитов, развитие кардиального стеатоза и липотоксической кардиомиопатии, а с другой – происходит существенное снижение интенсивности β-окисления СЖК, то есть мельдоний объединяет в своем механизме действия терапевтические эффекты и триметазидина, но на более высоком уровне [10]. Подробное описание различий в механизме действия и уровне влияния на β-окисление СЖК между обсуждаемыми р-foх-ингибиторами открывает возможный механизм развития неблагоприятных эффектов триметазидина, внесенных в инструкцию препарата, – способность вызывать

Таблица  
Мельдоний и триметазидин: сходство и отличия

	Сходство		Отличия	
	Милдронат	Триметазидин	Милдронат	Триметазидин
Механизм	В условиях ишемии переключение энергосинтеза с окисления ЖК на гликолиз		Действие только на длительнопечечные ЖК Защита от повреждения клеток активированными ЖК и нарушения транспорта АТФ Защита сосудов, улучшение перфузии, ↓ТМАО	
Процесс	Хронический		Острый	
Мишень	Сердце		Нервная система Сосуды	
Показания	ИБС		ХСН, кардиомиопатии Заболевания ЦНС (ОНМК, ХНМК) Повышение работоспособности	
Противопоказания	Беременность, лактация, возраст до 18 лет		Паркинсонизм, синдром беспокойных ног	
Побочные эффекты	Тахикардия, снижение АД		Астения, усиление головокружения и сонливости	
Путь	Per os			
Другое			Применение при управлении транспортом	
Введение			Парентерально	

или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение мышечного тонуса), неустойчивость в позе Ромберга и шаткость походки, тремор, синдром беспокойных ног и другие, связанные с ними двигательные нарушения, в связи с чем применение у лиц старше 75 лет должно быть с осторожностью. Таким образом, проблема накопления токсических недоокисленных липидных соединений внутри клетки, возникающая при использовании триметазида, является решенной в случае применения мельдония, у которого нет подобных побочных эффектов и ограничений в применении, в том числе у пожилых пациентов [18, 20].

В отличие от триметазида, для мельдония были проведены подробные токсикологические исследования. Опубликован подробный обзор экспериментальных исследований мельдония, а также данных токсикологического анализа [25]. Было показано, что в терапевтически эффективных дозах токсических эффектов у мельдония не наблюдается. С вышесказанным согласуются данные и других авторов, изучавших долгосрочное влияние мельдония на функциональное состояние печени и миокарда у биологических моделей. Дополнительно мониторировали липидный профиль, концентрацию мельдония, L-карнитина и  $\gamma$ -бутиробетаина в тканях. Гистологическое изучение печеночной ткани и оценка биохимических маркеров функционального состояния печени и сердца не показали отклонений от нормы. Авторами был сделан вывод о том, что длительное лечение мельдонием не влияет отрицательно на функцию сердца и не вызывает нарушения функции печени [26].

Продолжая сравнивать два р-foх-ингибитора, необходимо отметить, что это далеко не все терапевтические возможности мельдония, поскольку параллельно с регуляторным метаболическим действием он обладает широким спектром полезных эффектов. Вслед за уменьшением концентрации карнитина происходит увеличение синтеза его предшественника  $\gamma$ -бутиробетаина, обладающего свойствами индуктора оксида азота, наиболее эффективного из эндогенных антиоксидантов и эндотелиопротекторов. Благодаря этому реализуются такие положительные эффекты мельдония, как

улучшение микроциркуляции, снижение периферического сосудистого сопротивления, уменьшение вызванных норадреналином или ангиотензином II спазмов кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов [20, 24]. Таким образом, благодаря комплексу терапевтических эффектов мельдоний оказывает оптимальное воздействие на зону ишемии, не влияя на незатронутые ишемией участки, то есть не вызывает эффект обкрадывания [24]. В проведенных клинических исследованиях у пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью, в том числе на фоне ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета, терапия мельдонием способствовала повышению сократимости миокарда, увеличению толерантности к физической нагрузке, снижению функционального класса сердечной недостаточности, урежению частоты приступов стенокардии, улучшению показателей липидного и углеводного обмена, повышению качества жизни пациентов [18, 22–24, 27–31].

Также необходимо подчеркнуть, что мельдоний хорошо зарекомендовал себя не только в терапии ишемических повреждений миокарда, но и с успехом применяется в лечении как острых, так и хронических цереброваскулярных заболеваний, в том числе у пожилых пациентов, улучшая состояние когнитивных функций и способствуя лучшему восстановлению после перенесенного инсульта [17, 32, 33].

Таким образом, обобщая изученные данные, можно наглядно представить, в чем же основное сходство и различия двух представителей класса р-foх-ингибиторов триметазида и мельдония (см. табл.). Суммируя все данные, приведенные в таблице, можно сказать, что наиболее перспективным в терапевтической и кардиологической практике из данной группы препаратов является мельдоний (Милдронат). Эффективность и безопасность Милдроната изучены в многочисленных исследованиях у пациентов с сочетанными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, а также широким спектром метаболических расстройств, в том числе у пожилых пациентов и при длительном применении препарата.

## Список литературы / References

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинин А.М. и др. Профилактика хронических нефункционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (4): 3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.
2. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. etc. Prevention of chronic non-infectious diseases in the Russian Federation. National Guidelines 2022. Cardiovascular therapy and prevention. 2022; 21 (4): 3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235. EDN DNBVAT.
3. Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гиподипонектинемии. Вопросы коррекции. В.Н. Шишкова. Системные гипертензии 2014; 2: 48–53. Shishkova V.N. Mechanisms of development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus: The role of insulin resistance, hyperinsulinemia and hypodiponectinemia. correction issues. V.N. Shishkov. Systemic Hypertension 2014; 2: 48–53.
4. Шишкова В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и инсулинорезистентности: фокус на атеротромботические осложнения. Российский кардиологический журнал 2016; 21 (9): 72–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-9-72-78. Shishkova V.N. Mechanisms of development of cardiovascular diseases in obesity and insulin resistance: Focus on atherothrombotic complications. Russian Journal of Cardiology 2016; 21 (9): 72–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-9-72-78.
5. Шишкова В.Н. Мартынов А.И. Инсулинорезистентность: фокус на патогенез кардиомиопатии. Consilium Medicum 2020; 22 (10): 52–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200341. Shishkova V.N. Martynov A.I. Insulin resistance: focus on the pathogenesis of cardiomyopathy. Consilium Medicum 2020; 22 (10): 52–54. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200341.
6. Шишкова В.Н. Ожирение в зеркале психоэмоциональных нарушений: фокус на фармакотерапию. Фармация и фармакология. 2022; 10 (1): 19–30. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30. Shishkova V.N. Obesity in the mirror of psychoemotional disorders: focus on pharmacotherapy. Pharmacy and pharmacology. 2022; 10 (1): 19–30. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-19-30.
7. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Клинико-патогенетические особенности кардиомиопатии и сердечной недостаточности при инсулинорезистентности, ожирении и сахарном диабете 2-го типа. Лечебное дело 2020; 2: 147–156. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12223. Shishkova V.N., Martynov A.I. Clinical and pathogenetic features of cardiomyopathy and heart failure in insulin resistance, obesity and type 2 diabetes mellitus. Medicine 2020; 2: 147–156. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12223.
8. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопroteкцию. Consilium Medicum 2016; 18 (12): 65–71. Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: Focus on cytoprotection. Consilium Medicum 2016; 18 (12): 65–71.
9. Верткин А.А., Шишкова В.Н., Сычева А.С. и др. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. Терапия 2020; 7: 146–155. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.146-155. Vertkin A.A., Shishkova V.N., Sycheva A.S. Possibilities of metabolic support in coronavirus infection. Therapy 2020; 7: 146–155. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.146-155.
10. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Современные возможности терапии метаболической кардиомиопатии и сердечной недостаточности. Терапия 2020; 6: 139–149. DOI: 10.18565/therapy.2020.6.139-149. Shishkova V.N., Martynov A.I. Modern possibilities of therapy of metabolic cardiomyopathy and heart failure. Therapy 2020; 6: 139–149. DOI: 10.18565/therapy.2020.6.139-149.
11. Leveit E, Gulsin G, Neubauer S, McCann GP. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. European Journal of Endocrinology (2018); 1: R127–R139.
12. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic Impairment in Heart Failure: The Myocardial and Systemic Perspective. Journal of the American college of cardiology. Vol. 64, No. 13, 2014; 1388–1400.
13. Kennedy JA, Unger SA, Horowitz JD. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase-1 in rat heart and liver by perhexiline and amiodarone. Biochem Pharmacol 1996; 52: 273–80.
14. Panchal AR, Stanley WC, Kerner J, et al. Beta-receptor blockade decreases carnitine palmitoyl transferase I activity in dogs with heart failure. J Card Fail 1998; 4: 121–6.
15. Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, et al. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. Circulation 2001; 103: 2441–6.
16. Kennedy JA, Beck-Oldach K, McFadden Lewis K, et al. Effect of the anti-anginal agent, perhexiline, on neutrophil, valvular and vascular superoxide formation. Eur J Pharmacol 2006; 531: 13–9.
17. Смирнов В.В., Абдрашитов Р.Х., Егоренков Е.А., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., Пермяков Р.А. Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 32–35. Smirnov V.V., Abdraitov R. Kh., Egorenkov E. A., Gildeeva G. N., Ramenskaya G. V., Permyakov R. A. Influence of the CYP2D6 isoenzyme on the metabolism of drugs and methods for determining its activity. Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products 2015; (3): 32–35.
18. Шишкова В.Н., Малукова Н.Г., Токарева Р.Б. и др. Оценка эффективности милдроната у пожилых пациентов, перенесших ишемический инсульт. Нервные болезни 2020 (2): 36–41. DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12178. Shishkova V.N., Malyukova N.G., Tokareva R.B. Evaluation of the effectiveness of Mildronate in elderly patients with ischemic stroke. Nervous Diseases 2020 (2): 36–41. DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12178.
19. Visokinskas A. et al. Use of Mildronate in Geriatric Patients with Congestive Heart Failure. Journal of The Indian Academy of Geriatrics. 2005. Vol. 1, No. 3. P. 110–113.
20. Кузиков А.В., Булко Т.В., Масамреkh Р.А., и др. Анализ влияния мелдония на каталитическую активность цитохрома P450 3A4. Вестник ФГМУ 2016, № 6: 10–15. Kuzikov A. V., Bulko T. V., Masamrekh R. A., et al. Analysis of the effect of meldonium on the catalytic activity of cytochrome P450 3A4. Bulletin of RSMU 2016, No. 6: 10–15.
21. Jaudzems K, Kuka J, Gutsaits A, Zinovjevs K, Kalvinsh I, Liepinsh E, Liepinsh E, Dambrova M. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. J Enzyme Inhib Med Chem. 2009; 24 (6): 1269–75.
22. Skarda I. et al. Modulation of myocardial energy metabolism with mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. 2001. Vol. 55, No. 2/3 (613/614). P. 73–79.
23. 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. Effect of mildronate as part of combination therapy for chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus on carbohydrate and lipid metabolism and indicators of oxidative stress. Russian Journal of Cardiology 2010; 2 (82): 45–51.
24. Liepinsh E, Vilskersts R., Zvejniece L., Svalbe B., Skapare E., Kuka J., et al. Protective effects of mildronate in an experimental model of type 2 diabetes in go-to-kakizaki rats. Br. J. Pharmacol. 157 (2009) 1549–1556.
25. Dambrova M., Makrečka-Kuka M., Vilskersts R., et al. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. Pharmacological research 2016; 113: 771–80.
26. Kirimoto T., Asaka N., Hayashi Y. et al. MET-88: SR Ca<sup>2+</sup>-Uptake Stimulator for Treating Chronic Heart Failure (pages 75–86). Cardiovascular drug reviews 1999, 17, No. 1: 75–86.
27. Liepinsh E., Kuka J., Svalbe B. et al. Effects of long-term mildronate treatment on cardiac and liver functions in rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2009 Dec; 105 (6): 387–94. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2009.00461.x. Epub 2009 Aug 5.
28. Галевич А.С., Галеева З.М., Балеева Л.В. Эффективность и переносимость милдроната при лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2005. № 5 (55). P. 1–4. Galievich A.S., Galeeva Z.M., Baleeva L.V. Efficacy and tolerability of mildronate in the treatment of patients with chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2005. No. 5 (55). P. 1–4.
29. Семенов Г.Г., Кокорева Л.В. Сравнительная эффективность лечения больных хронической сердечной недостаточностью с применением миокардиальных цитопротекторов. Российский кардиологический журнал. 2007. Т. 12, № 2. P. 77–82. Semenkova G.G., Kokoreva L.V. Comparative efficacy of treatment of patients with chronic heart failure with the use of myocardial cytoprotectors. Russian Journal of Cardiology. 2007 Vol. 12, No. 2. P. 77–82.
30. 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: 69–74. Karpov R.S., Koshelskaya O.A., Vrublevsky A.V. Clinical efficacy and safety of mildronate in the treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. Cardiology 2000; 6: 69–74.
31. Недошвин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Е., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. Тер. арх. 1999. № 8. С. 10–12. Nedoshvin A.O., Petrova N.N., Kutuzova A.E., Perepech N.B. Quality of life in patients with chronic heart failure. The effect of treatment with mildronate. Ter. Arch. 1999. No. 8. P. 10–12.
32. Dzerve V, Matisone D, Pozdnyakov Yu, Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: Results of a long-term clinical trial. Semin. Cardiovasc. Med. 16 (2010) 8.
33. Шишкова В., Зотова Л., Малукова Н. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. Врач. 2018. Т. 29, № 6. Shishkova V., Zotova L., Malyukova N. The possibility of improving the effectiveness of early complex rehabilitation in patients with post-stroke aphasia. Doctor. 2018. Vol. 29, No. 6.
34. Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 2. P. 43–47. Shishkova V.N. New opportunities for evaluating the effectiveness of secondary prevention of ischemic stroke in therapeutic practice. Consilium Medicum. 2019. V. 21, No. 2. P. 43–47.

Статья поступила / Received  
Получена после рецензирования / Revised  
Принята к публикации / Accepted

## Сведения об авторе

**Шишкова Вероника Николаевна**, д.м.н., в.н.с., рук. отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений. ORCID: 0000-0002-1042-4275

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

## Для переписки:

## About author

**Shishkova Veronika N.**, DM Sci (habil.), leading researcher, head of Dept for prevention of cognitive and psycho-emotional disorders. ORCID: 0000-0002-1042-4275

National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

## For correspondence:

