В.П. Михин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Курского государственного медицинского университета;
Ю.М. Поздняков, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного кардиологического центра на базе МУ «ГКБ», г. Жуковский;
Ф.Е. Хлебодаров, к.м.н., **О.Н. Кольцова**, Госпиталь Медсанчасти УВД по Курской области, г. Курск; РФ

Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы

Болезни системы кровообращения являются одними из главных причин смерти в развитых странах мира. В структуре смертности от болезней системы кровообращения ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (68%) и мозговой инсульт (МИ) (27%), развивающиеся, как правило, на фоне артериальной гипертензии (АГ), непосредственный вклад которой в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц среднего возраста составляет >40%, т. к. высокое артериальное давление (АД) в 3 раза повышает риск смерти от ИБС, в 6 раз – от МИ [2, 8-10].

Несмотря на появление новых антиангинальных и антигипертензивных препаратов (АГП), постоянное совершенствование их фармакокинетики и фармакодинамики, даже у лиц, получающих регулярное, адекватное лечение указанных заболеваний (их доля составляет ~59% от числа больных – 53% мужчин и 63% женщин), эффективность традиционных лекарственных препаратов является недостаточной [2, 3, 11]. Поэтому поиск новых направлений фармакологической коррекции коронарной и сосудистой патологии представляется необходимым в сложившейся ситуации.

Миокард и сосудистое русло являются при ИБС и АГ главными мишенями патологических процессов, они же служат основными точками приложения медикаментозной терапии.

В основе формирования клинических и морфофункциональных изменений миокарда при ИБС лежит нарушение энергетического внутриклеточного обмена, обусловленное гипоксией миокарда вследствие нарушения коронарного кровотока. Поэтому базу медикаментозной терапии при ИБС составляют антиангинальные средства: нитраты, антагонисты кальция либо препараты, защищающие миокард от адренергических воздействий и тем самым снижающие потребность миокарда в кислороде путем уменьшения частоты сердечных сокращений [13]. Другим перспективным направлением улучшения энергообеспеченности миокарда является использование кардиоцитопротекторов. К последним в настоящее время относят препараты, улучшающие переносимость миокардом периодов ишемии и сохраняющие в условиях гипоксии функциональную активность миокарда [14, 15]. Такие эффекты могут достигаться путем использования средств, улучшающих энергетические и метаболические процессы в миокарде. Попытки применения в этой связи аденозинтрифосфата (АТФ), промежуточных субстратов цикла Кребса не увенчались успехом, т. к. указанные вещества не проникали через клеточную и митохондриальную мембраны [16].

В настоящее время реальные клинические эффекты описаны у препаратов, оптимизирующих энергообмен, уменьшающих потребность миокарда в кислороде. Одним из хорошо изученных и широко используемых в кардиологии цитопротекторов является триметазидин, в основе действия которого лежит блокада β-окисления свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях, в результате чего угнетается более кислород-потребный путь синтеза АТФ из СЖК. В этой ситуации основным источником энергии для синтеза АТФ становится глюкоза, на внутримитохондриальное окисление которой до углекислого газа и воды требуется из расчета на одну молекулу АТФ на 30% кислорода меньше, чем для окисления СЖК, что в итоге приводит к ощутимой экономии кислорода для внутримитохондриального синтеза АТФ [17-20].

Другим представителем этой группы является милдронат (Милдронат®, Гриндекс, Латвия), блокирующий синтез карнитина из γ-бутиробетаина за счет конкурентного ингибирования фермента γ-бутиробетаингидроксилазы, тем самым снижая карнитинзависимый транспорт СЖК в митохондрии [21-24]. При этом в отличие от триметазидина при приеме Милдроната в митохондриях не повышается концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма СЖК, предшествующих их β-окислению, которые, в свою очередь, могут служить источником образования токсических липопероксидов в результате активации свободнорадикальных процессов при ишемии и реперфузии миокарда [25].

Активация свободнорадикальных процессов в миокарде наблюдается у больных ИБС во время и после приступа стенокардии или безболевой ишемии [14, 26-29]. Высокий уровень свободных радикалов оказывает крайне негативное воздействие на клиническое течение болезни, активируя процессы гиперкоагуляции, ингибируя синтез оксида азота (N0), уменьшая чувствительность N0- и барорецепторов сосудистой стенки. Свободнорадикальная модификация липопротеидов низкой плотности и мембран клеток эндотелия оказывает выраженное проатерогенное воздействие и способствует прогрессированию атеросклероза [5, 23, 30, 31]. В этой связи следует учитывать, что, на первый взгляд, незначительное повышение уровня легкоокисляемых перекисно-модифицируемых липидов приведет к усугублению дисбаланса проантиокислительной системы организма при ИБС.

Таким образом, Милдронат является метаболически более «чистым» препаратом, не «загрязняющим» митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен в миокарде, что позволяет использовать его при острой ишемии, хронических формах ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза, коррекции метаболических нарушений со стороны органов мишеней при АГ. Следует учесть, что процессы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) при АГ сопровождаются изменением геометрии сердца, нарушением диастолической и систолической функций ЛЖ с последующим развитием сердечной недостаточности [32-36].

Проведенные клинические исследования в этой области показали эффективность цитопротектора Милдроната у больных со стабильной стенокардией, в частности, оказывали положительное действие на физическую толерантность, уменьшали клиническое проявление стенокардии [37-45].

Другим важным патогенетическим звеном поражения сердечно-сосудистой системы является развитие дисфункции сосудистого эндотелия (ЭД), следующие за этим ремоделирование сосудистой стенки и формирование ангиопатии при АГ, что создает условия для стабильного повышения АД, снижения эффективности АГП, развития атеросклеротического поражения артериального русла [24, 46-51]. В настоящее время под ЭД понимают снижение синтеза вазодилатирующих субстанций, увеличение продукции и/или повышение чувствительности эндотелиальных клеток артериального русла к действию вазоконстрикторных субстанций, а также развитие резистентности к эндотелийзависимым вазодилататорам, в первую очередь к N0 [52, 53]. ЭД, ведущая к ремоделированию сосудистой стенки при АГ, сопровождается гиперкоагуляцией, увеличением сосудистой проницаемости и усилением миграции липопротеидов под интиму сосудов, пролиферацией гладкомышечных клеток [54].

Особую роль в регуляции сосудистого тонуса играет N0. Он является самым мощным эндогенным вазодилататором. Воздействуя на гуанилатциклазу, N0 увеличивает образование циклического гуанидинмонофосфата, накопление которого обусловливает релаксацию сосудов [37, 55-59]. Окислительный стресс и высокая концентрация свободных радикалов приводят к ускоренной деградации N0 [60]. Ремоделирование сосудов при ГБ сопровождается и увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) – высокоинформативного показателя, характеризующего состояние сосудистого русла и степень его ремоделирования [61-64].

В развитии ЭД и последующего ремоделирования сердечно-сосудистой системы огромную роль играют процессы свободнорадикального окисления. Развитие ЭД при ГБ сопровождается апоптозом клеток сосудистого эндотелия, обусловленным воздействием свободных радикалов и нарушением процессов внутриклеточного энергообмена [65-70], поэтому коррекция свободнорадикальных процессов и внутриклеточного метаболизма в сосудистом эндотелии является одним из условий эффективного лечения АГ и ЭД.

В этой связи для коррекции ЭД и торможения процессов свободнорадикального окисления Милдронат может служить препаратом выбора, т. к. наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы, подавление синтеза карнитина приводит к накоплению β-бутиробетаина, способного стимулировать ацетилхолиновые рецепторы. В результате активизируется синтез N0, что обусловливает вазопротекторный и антиокислительный эффекты Милдроната [10, 25, 71-75].

Установлено, что Милдронат уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином, тормозит агрегацию тромбоцитов. Как показали выполненные в начале 2000-х годов предварительные исследования, применение Милдроната при ГБ в сочетании с базисной терапией способствовало снижению уровня АД, увеличению количества лиц с целевыми цифрами АД. У больных со стабильной стенокардией препарат приводил к уменьшению количества приступов стенокардии и принятого за сутки нитроглицерина, повышал толерантность к физической нагрузке (ТФН). Появились данные об эффективности Милдроната в комплексном лечении ХСН, инфаркта миокарда, ишемического МИ [21, 25, 43, 73, 76-82].

Учитывая особенности фармакодинамики Милдроната, универсальное комплексное воздействие препарата на ишемизированный миокард, сосудистую стенку, в последнее время был проведен ряд локальных развернутых, комплексных, рандомизированных исследований клинической эффективности Милдроната у больных ССЗ.

Сравнительная оценка эффективности Милдроната у больных ИБС со стабильной стенокардией [60, 83] показала, что применение данного препарата на фоне традиционной

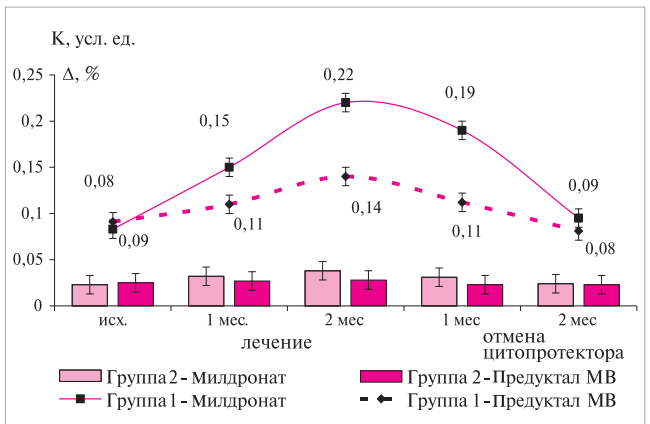

Рис. Динамика коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига у больных ИБС с умеренной (группа 1) и выраженной (группа 2) исходной ЭД на фоне антиангинальной терапии в сочетании с Милдронатом либо триметазидином

терапии хронической ИБС, включавшей селективные β-адреноблокаторы (β-АБ), пролонгированные нитраты, аспирин 100 мг/сут, статины, которую пациенты получали не менее чем за 4 мес до включения в исследование и продолжали принимать в неизмененных суточных дозах в процессе исследования, позволила повысить антиагинальную эффективность проводимого лечения, значимо снизить частоту ангинозных приступов, сократить потребность в сублингвальных нитропрепаратах короткого действия.

Включение Милдроната в комплексную терапию сопровождалось приростом ТФН при велоэргометрической (ВЭМ) пробе, в частности, пороговая мощность увеличилась на 26%.

При сравнительной оценке влияния терапии Милдронатом на интегральный показатель, характеризующий степень выраженности ЭД – коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига К у больных со стенокардией при проведении манжеточной пробы (рис.), установлено, что значение К достоверно увеличивалось, а прирост диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе увеличивался с 7,7±0,5% до лечения до 9,4±0,3% ко 2-му месяцу терапии Милдронатом, что свидетельствует о повышении чувствительности эндотелия в ответ на манжеточную пробу и связано с увеличением NO-продуцирующей активности эндотелия. Однако у пациентов с тяжелой степенью ЭД (исходная степень дилатации плечевой артерии при манжеточной пробе <3,0) препарат не оказывал выраженного влияния на коэффициент ЭД и прирост диаметра артерии. Препарат сравнения триметазидин (70 мг/сут) не оказывал ощутимого влияния на параметры ЭД при любых ее степенях.

При оценке динамики параметров ЭД у больных со стабильной стенокардией, лечившихся Милдронатом, была выявлена прямая корреляционная связь уровня прироста диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе со степенью прироста пороговой нагрузки при выполнении ВЭМ-пробы ($r=0,756$; $p<0,05$). В то же время влияния Милдроната на содержание в плазме продуктов деградации NO-нитритов и нитратов выявлено не было.

Улучшение функции сосудистого эндотелия у больных со стенокардией сочеталось со снижением уровня липопероксидов в крови, в частности, концентрация диеновых коньюгатов (первичных продуктов перекисного окисления липидов крови) в результате 2-месячной терапии Милдронатом сократилась на 35%.

Особый интерес представляют результаты недавно завершенного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого клинического исследования – МИЛСС II (**МИЛ**дронат и **С**табильная **С**тенокардия) [85], в котором было продемонстрировано, что прием Милдроната при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией приводит к существенному улучшению состояния больного и повышению качества жизни (КЖ) пациента. Целью исследования являлась оценка безопасности и эффективности терапии Милдронатом (1000 мг/сут) в сочетании со стандартной терапией в отношении симптомов ИБС при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Исследование МИЛСС II проводилось в соответствии с правилами «Качественной клинической практики» (ГСН/ССР) и требованиями нормативных актов Европейского союза о фазах клинических исследований, в 37 исследовательских центрах 4 стран – Латвии, Литве, России и Украине. В исследовании участвовали 278 пациентов обоего пола с хронической ИБС (стабильной стенокардией) II-III функционального

класса по классификации Канадского общества кардиологов. Период исследования составил 13 мес: 4 нед подготовительного периода и 12 мес рандомизированной терапии – двойной слепой метод лечения. Основным объективным методом изучения ТФН была выбрана ВЭМ.

Все пациенты получали стандартное антиангинальное лечение: β-АБ, ацетисалициловую кислоту, статин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина. Через 12 мес терапии среднее изменение общего времени нагрузки и максимально достижимой нагрузки по сравнению с исходным состоянием составило 55,05±88,01 с и 7,78±13,90 W в группе пациентов, принимавших Милдронат, и 0,79±68,21 с и 0,10+12,40 W в группе больных, получавших плацебо, – различия между группами были значимыми для обоих показателей (p<0,001).

Через 12 мес время до возникновения депрессии сегмента ST на >1 мм и время до возникновения приступа стенокардии возросло с 425,63±160,97 до 483,83±193,99 с и с 460,50±155,51 до 490,50±207,27 с, при этом в группе плацебо – с 398,98±45,75 до 425,98±159,12 с и с 443,29±148,23 до 443,06±168,91 с (т. е. практически не изменилось), различия между группами были статистически значимы (p=0,01 и p=0,044).

При длительном применении в течение 12 мес Милдронат хорошо переносился больными, не было выявлено статистически значимых различий между группами по параметрам безопасности.

Результаты исследования МИЛСС II продемонстрировали, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната повышает ТФН, увеличивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает КЖ пациентов.

Способность Милдроната повышать эффективность антиишемической терапии и улучшать КЖ у больных хронической ИБС подтверждено целым рядом исследований [86].

В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании пациентов с некоронарной локализацией атеросклероза исследовались 62 больных с периферической болезнью артерий, имеющих признаки перемежающейся хромоты [87], которые в течение 6 мес принимали Милдронат (1000 мг/сут) и лизиноприл, установлено, что Милдронат увеличивал абсолютное и инициальное расстояние до появления признаков перемежающейся хромоты, улучшал функциональное состояние скелетной мускулатуры, прежде всего нижних конечностей.

Клинической реализацией перспектив использования цитопротекторов у больных с АГ явилось открытое рандомизированное исследование, посвященное оценке сравнительной эффективности Милдроната (750 мг/сут) либо триметазидина (70 мг/сут) при АГ, оптимизации процессов деремоделирования органов-мишеней и повышению антигипертензивной активности ИАПФ [88]. Шестимесячная комплексная терапия Милдронатом приводила к более выраженному уменьшению ТКИМ (на 16,2%) в отличие от триметазидина (на 9,7%) и монотерапии эналаприлом (9,5%), ускоряло деремоделирование ЛЖ: индекс массы миокарда ЛЖ к 6-му месяцу лечения Милдронатом снизился на 16,8%, а в группах сравнения снижение составило 10,4 и 10,6% соответственно, улучшала диастолическую функцию ЛЖ за счет повышения максимальной скорости пика (Е) раннего трансмитрального потока и сокращала время изоволюмического расслабления ЛЖ в отличие от групп сравнения.

Применение Милдроната в большем числе случаев способствовало нормализации суточного профиля АД, ускоряло достижение целевого уровня АД, в большей степени снижало индекс времени и индекс площади для систолического и диастолического АД, что сочеталось с увеличением степени эндотелийзависимой вазодилатации при проведении манжеточной пробы и более ранним и выраженным снижением концентрации липопероксидов в крови при использовании Милдроната.

В последние годы опубликованы работы, свидетельствующие об эффективности цитопротекторов при лечении АГ. Интерес к такого рода исследованиям и перспективность применения цитопротекторов у таких больных обусловлены многочисленностью органов-мишеней при АГ (миокард, эндотелий сосудистого русла), ведущую роль в поражении которых играют нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободнорадикальных процессов, инициирующих ЭД, ангиопатию, склеротическое поражение артериального русла, ремоделированию ЛЖ с формированием систолодиастолической дисфункции сердца и развитием ХСН. Учитывая способность цитопротекторов позитивно воздействовать на развитие ключевых патологических механизмов формирования поражения органов-мишеней, применение цитопротекторов при АГ представляется актуальным.

Особое значение цитопротекторы, в частности Милдронат, приобретают в первичной профилактике ССЗ у женщин в климактерическом периоде и менопаузе. Развивающийся в этой ситуации дефицит эстрогенов снижает секрецию эндотелиального N0, инициируя вазоспастические реакции, атерогенез, а также стимулирует свободнорадикальные процессы за счет избыточного окисления СЖК при гипоэстрогенных дислипидемиях и висцеральном ожирении. Формирующаяся на этом фоне гипергликемия также усугубляет атерогенные процессы. В этой связи Милдронат с учетом его фармакодинамики рассматривается как эффективное средство первичной и вторичной профилактики ЭД, АГ и атеросклероза у женщин в предменопаузальный и менопаузальный периоды [89].

Улучшение энергообмена в миокарде на фоне приема Милдроната при хронических формах ИБС сочетается с улучшением систоло-диастолической функции ЛЖ. В отдельных работах [84] было отмечено некоторое увеличение фракции выброса ЛЖ и уменьшение давления в легочной артерии под влиянием препарата при стабильной стенокардии. Применение Милдроната 1000 мг/сут в течение 6 нед у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с традиционной терапией приводило к более выраженному по сравнению с контрольной группой, получавшей только базисную терапию ХСН, увеличению физической толерантности – величина пройденного пути при тесте с 6-минутной ходьбой (т6мх) увеличилась на 79%, в группе сравнения – лишь на 55 %, увеличению фракции выброса ЛЖ и ударного объема – на 10% в отличие от 5% в группе сравнения.

В ряде работ [86, 100] показана способность Милдроната на фоне традиционной антиангинальной терапии, включающей β-АБ, уменьшать частоту и продолжительность периодов аритмии, преимущественно желудочковой экстрасистолии, у больных ИБС. Наибольший эффект препарата наблюдался у пациентов, не имеющих постинфарктного кардиосклероза и постинфарктной аневризмы ЛЖ.

Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об универсальной способности Милдроната оказывать оптимизирующее влияние на энергетический обмен, уменьшая потребность ткани в кислороде независимо от ее вида и локализации, что определяет показания и возможности использования Милдроната при ССЗ, сопровождающихся явлениями ишемии и гипоксии, активацией свободнорадикальных процессов, и позволяет широко внедрять препарат в терапевтическую практику.

Список литературы находится в редакции.
Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11 (1).

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476