

Милдронат® в комплексной терапии пациентов с ИБС и нарушениями мозгового кровообращения

По материалам XV Национального конгресса кардиологов Украины,
23-25 сентября, г. Киев



М.Н. Долженко

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе все чаще встречаются в практике кардиологов и семейных врачей. Помимо стандартной терапии ИБС, такие больные нуждаются в назначении цитопротекторных препаратов, защищающих миокард и головной мозг от ишемического повреждения.

Как обеспечить эффективную кардио- и церебропротекцию в таких ситуациях и при этом избежать полипрагмазии? Ответ на этот вопрос прозвучал в докладе заслуженного врача Украины, заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последилового образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Марины Николаевны Долженко.

Кардиоцитопротекция в качестве эффективного метода увеличения энергоемкости кардиомиоцита в условиях ишемии или реперфузии сегодня рассматривается как важный аспект ведения пациентов с ИБС. Проблеме повреждения кардиомиоцитов свободными радикалами и метаболической защите миокарда в условиях ишемии были посвящены научные работы ведущих мировых ученых еще в начале 1990-х гг. Дальнейшее развитие этого направления привело к созданию молекул, способных оптимизировать энергетический баланс кардиомиоцитов путем увеличения содержания энергетического субстрата аденозинтрифосфата (АТФ) в клетке, — именно таким препаратам была посвящена работа экспертов Британского общества по кардиоваскулярным исследованиям и Рабочей группы по клеточной биологии Европейского общества кардиологов, опубликованная в 2011 г. в Европейском кардиологическом журнале.

Поиск новых действующих веществ, оптимизирующих энергетический баланс клетки, продолжается, несмотря на существование обширной базисной терапии ИБС и внедрение высокотехнологичных методов лечения этого заболевания. Таким образом, даже наиболее современные методы лечения кардиологической патологии не позволяют окончательно решить проблему общей кардиопротекции. Более того, их использование приводит к появлению новых вопросов, связанных с проблемой предотвращения реперфузионных повреждений миокарда.

Перспективным направлением в решении проблемы общей кардиопротекции является использование метаболической терапии, и новым шагом в ее развитии стало создание препаратов с противоишемической цитопротекторной активностью, способных оказывать положительное влияние на метаболические процессы в ишемизированном миокарде. Данный эффект реализуется путем оптимизации механизмов образования, транспорта и утилизации энергии. К таким препаратам относятся ингибиторы окисления свободных жирных кислот (СЖК) мельдоний, триметазидин, ранолазин, которые влияют на активность ферментов, участвующих в биохимических реакциях.

Для лучшего понимания механизма действия ингибиторов СЖК на ишемизированный миокард необходимо рассмотреть особенности энергетического обмена кардиомиоцитов в норме и при гипоксии.

СЖК наряду с глюкозой являются основными субстратами для выработки энергии, обеспечивая посредством окислительного фосфорилирования 60-80% синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов. При утилизации СЖК образуется 130 молекул АТФ из расчета на 1 молекулу энергетического субстрата (для сравнения: при утилизации глюкозы образуется 38 молекул АТФ). Таким образом, энергообеспечение миокарда за счет окисления СЖК является на 30% более эффективным по сравнению с использованием глюкозы.

В условиях нормального кровоснабжения миокарда более эффективным путем энергообразования

является окисление СЖК, тогда как при ишемии более выгодным становится синтез АТФ за счет утилизации глюкозы — процесса, требующего меньшего потребления кислорода.

Процессы, происходящие на фоне нарушения перфузии миокарда и ишемии, — прекращение транспорта энергетических субстратов в кардиомиоциты, усиление внутриклеточного ацидоза, прекращение ресинтеза АТФ с последующим прогрессивным снижением содержания в клетке высокоэнергетических фосфатов — приводят к развитию клеточного энергодифицита. С целью его компенсации метаболизм кардиомиоцитов переключается на анаэробный гликолиз, обеспечивающий образование не более 2% от необходимого количества АТФ. Образование пирувата вследствие утилизации глюкозы в условиях ишемии усиливает закисление внутриклеточного пространства, а высвобождение и активация лизосомальных ферментов вызывают повреждение мембран кардиомиоцитов. Повреждающее действие на мембрану кардиомиоцитов оказывают и СЖК, накопленные вследствие недостаточного поступления в клетки кислорода. Патогенетический каскад включает также увеличение содержания внутриклеточного натрия, кальция, подавление аэробного гликолиза и активацию анаэробного, усиление свободнорадикального окисления и накопление свободных радикалов, формирование внутриклеточного отека, что в конечном итоге обуславливает нарушение функции клеток миокарда и приводит к их гибели.

Действие ингибиторов окисления СЖК направлено на подавление окисления последних в митохондриях (триметазидин) или ограничение транспорта СЖК через мембраны (мельдоний, Милдронат®).

Триметазидин подавляет β-окисление всех СЖК — длинно- и короткоцепочечных, но не препятствует накоплению их активированных форм в митохондриях и негативно влияет на транспорт АТФ; таким образом, главная цель — устранение повреждающего действия СЖК на клеточные мембраны — не достигается. Кроме того, высокая концентрация СЖК в кардиомиоцитах обуславливает неэффективность триметазидина и нецелесообразность его применения при остром коронарном синдроме. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании EMIP-FR внутривенное применение триметазидина в острую фазу развития инфаркта миокарда (ИМ) не приводило к снижению краткосрочной смертности.

Корректор метаболизма 2-го поколения мельдоний был создан с учетом недостатков триметазидина.

Мельдоний обратимо ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника гамма-бутиробетаина, снижая карнитинопосредованный транспорт длинноцепочечных СЖК через мембраны митохондрий без воздействия на метаболизм короткоцепочечных СЖК.

Частичная блокада окисления СЖК способствует переключению метаболизма на альтернативный путь образования энергии путем окисления глюкозы, в результате чего эффективность использования кислорода для синтеза АТФ значительно возрастает. В конечном итоге применение мельдония, эффекты которого не зависят от концентрации СЖК, способствует предотвращению повреждения мембран митохондрий.

Изучению эффективности и безопасности различных доз мельдония (Милдронат®) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на фоне базисной терапии (β-адреноблокаторами, антиагрегантами, статинами, блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, нитроглицерином короткого действия) было посвящено проспективное многоцентровое двойное слепое плацебо контролируемое испытание МИЛСС I. Как показали результаты исследования, применение Милдроната в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 12 нед приводило к значительному увеличению толерантности к физической нагрузке у пациентов со стабильной ИБС. Кроме того, лечение мельдонием сопровождалось рядом других эффектов: увеличением продолжительности периода до появления депрессии сегмента ST, времени до развития ангинозного приступа, максимально достигнутой нагрузки, уменьшением частоты приступов стенокардии, снижением среднего суточного потребления нитроглицерина.

В международном исследовании МИЛСС II изучали эффективность и безопасность более длительного (12 мес) перорального приема Милдроната в дозе 500 мг 2 р/сут на фоне базисной терапии ИБС у пациентов со стабильной стенокардией II-III функционального класса (ФК). В этом исследовании на фоне приема мельдония продолжительность выполнения физической нагрузки пациентами со стабильной ИБС увеличилась на 10% (против 2,4% в группе плацебо); при этом время выполнения велоэргометрии пациентами, принимавшими мельдоний, превышало таковое в группе плацебо на 13%. Более того, лечение мельдонием в отличие от терапии плацебо позволило увеличить продолжительность выполнения велоэргометрии пожилыми пациентами (старше 70 лет), а также повысить продолжительность выполнения нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм в среднем на 13,6% по сравнению с исходными показателями. Таким образом, в исследовании МИЛСС II показана высокая эффективность Милдроната в дозе 1000 мг/сут в комбинации с базисной терапией у пациентов со стабильной стенокардией.

Накоплено достаточно данных, свидетельствующих об эффективности мельдония в комплексной терапии острого ИМ. Так, Н.А. Николаев и Е.Н. Желтикова (2008) отмечали улучшение выживаемости пациентов с острым ИМ при использовании этого препарата в открытом моноцентровом проспективном параллельном исследовании. Исследование Н.Н. Ярошно и соавт. (2006) было посвящено изучению динамики клинико-функциональных показателей в госпитальном и отдаленном периодах ИМ на фоне комплексной терапии с включением мельдония. В этом испытании в группе терапии с включением мельдония наблюдали достоверное увеличение количества больных с симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) I ФК по NYHA при одновременном снижении числа пациентов с ХСН III ФК к 30-м суткам после развития острого ИМ. Кроме того, в этой группе отмечены ускорение закономерной ЭКГ-динамики острого ИМ (более раннее формирование отрицательного зубца T), достоверное уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка сердца и увеличение соотношения V_e/V_a трансмитрального кровотока. Лечение с использованием мельдония позволило существенно повысить качество жизни больных в отдаленном постинфарктном периоде. Авторы исследования отметили хорошую переносимость длительной терапии Милдронатом.

В исследовании И.В. Сергиенко (2007), в котором в качестве метода оценки эффективности терапии использовали перфузионную скintiграфию миокарда, добавление мельдония к стандартному лечению ИБС на протяжении 3 мес способствовало уменьшению площади и глубины дефекта перфузии миокарда, что в очередной раз подчеркивает наличие у препарата высокой противоишемической активности. Помимо этого,

исследователи наблюдали уменьшение частоты приступов стенокардии и суточной потребности в нитратах на фоне применения комплексной терапии с включением мельдония. У пациентов, принимавших мельдоний, увеличились дальность ходьбы и длительность выполнения велоэргометрии, снизился ФК стенокардии.

Антиишемическая эффективность мельдония при прогрессирующем многососудистом атеросклерозе коронарных артерий у пациентов после аортокоронарного шунтирования продемонстрирована в исследовании А.Т. Теплякова и соавт. В этой работе 3-недельный курс лечения мельдонием обеспечил улучшение перфузии не только в отделах с нарушенным коронарным кровотоком, но и в других отделах миокарда левого желудочка.

Наличие сосудистого и метаболического компонентов в реализации основных фармакодинамических эффектов мельдония обусловило изучение его влияния на когнитивные функции у пациентов с симптомами нарушения мозгового кровообращения.

В настоящее время идентифицированы основные механизмы, посредством которых реализуется положительное влияние мельдония на когнитивные функции. К ним относятся активация центральной нервной системы, стимуляция физической активности, регресс симптоматики неврологического дефицита, тенденция к нормализации мозгового кровообращения, перераспределение кровотока в пользу олигемической зоны, увеличение локального кровотока, нормализация биоэлектрической активности мозга, выраженное антиоксидантное действие.

О возможностях коррекции когнитивной дисфункции у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения при использовании мельдония свидетельствуют результаты ряда российских исследований. Так, А. Ветра и соавт. констатировали улучшение самообслуживания и когнитивных функций у пациентов с острым инсультом и черепно-мозговой травмой. З. Сулина и соавт. сообщают о снижении выраженности гемипареза, неврологического дефицита, повышении кратковременной и оперативной памяти, улучшении результатов тестов Рейтана, Векслера и повышении качества жизни, снижении клинической симптоматики в целом у больных с острым инсультом, получавших мельдоний. Подобные эффекты на фоне терапии мельдонием наблюдались также в исследовании с участием пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, проведенном этими же авторами.

В исследовании И. Дамулина и соавт. (2006) мельдоний (Милдронат®) в дозировке 500 и 1000 мг/сут продемонстрировал эффективность в лечении пациентов с постинсультными двигательными и когнитивными расстройствами. Результаты выполненного исследования свидетельствуют о положительном влиянии препарата на двигательные и когнитивные функции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших ишемический инсульт. В частности, выявлены достоверное улучшение устойчивости и походки по шкале Тинетти, увеличение частоты шага, уменьшение площади и длины статоксигнограммы уже через 1,5 мес после начала приема препарата. Эти показатели продолжили

достоверно улучшаться при увеличении длительности лечения до 3 мес.

Таким образом, Милдронат® — это препарат выбора для обеспечения эффективной кардио- и нейропротекции у пациентов с ИБС и симптомами нарушения мозгового кровообращения. Эффекты Милдроната способствуют снижению расхода кислорода в организме, фармакологическому тренингу клеток головного мозга и кардиомиоцитов, что обеспечивает надежную защиту в условиях ишемии.

Не менее важно и то, что за счет накопленных в клетках ферментов в период отмены препарата цитопротекторный эффект Милдроната сохраняется существенно дольше по сравнению с таковым других цитопротекторов и не зависит от концентрации СЖК.

Многочисленные положительные эффекты мельдония, наличие у него обширной доказательной базы относительно эффективности и безопасности применения при различных заболеваниях ишемической природы способствовали существенному расширению показаний к применению этого препарата. В настоящее время они включают такие состояния, как комплексная терапия ИБС (стенокардия, ИМ), хронические нарушения мозгового кровообращения (инсульт и цереброваскулярная недостаточность); ХСН, дисгормональная кардиомиопатия, заболевания периферических артерий, умственные и физические перегрузки (в т. ч. у спортсменов).

Подготовила **Наталья Очеретяная**

37

Grindex

МІЛДРОНАТ®

Оригінальний препарат мельдонія

Надійний захист клітини від загибелі в умовах ішемії*



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2005**



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2007**



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2011**

• Доведена ефективна добова доза 1 г***

Р.П. № UA/3419/01/01 від 06.08.2010; Р.П. № 10815/01/01 від 21.07.2010

СКЛАД. Милдронат: діюча речовина Meldonium; 5 мл розчину (1 ампула) містить мельдонію 0,5 г. Милдронат GX: діюча речовина: мельдонію фосфат (в перерахунку на мельдоній) 500 мг. ЛІКАРСЬКІ ВЛАСТИВОСТІ. Аналог гамма-бутиробетайну, прігнічує гамма-бутиробетайнігдроксиазу, знижує синтез карнітину і транспорт довголанцюжкових жирних кислот через оболонки клітин, перешкоджає накопиченню у клітинах активованих форм неокислених жирних кислот — похідних ацилкарнітину й ацилкоензиму А, попереджуючи їх патологічний вплив. В умовах ішемії відновлює рівновагу процесів доставки кисню і його споживання у клітинах, запобігає порушенню транспорту АТФ; одночасно з цим активує гліколіз, що перебігає без додаткового споживання кисню. У випадку гострого ішемічного ушкодження міокарда спільно утворення некротичної зони, вкорочує реабілітаційний період. При СН підвищує скоротність міокарда, збільшує толерантність до фізичного навантаження, знижує частоту нападів стенокардії. При гострих і хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу поліпшує циркуляцію крові у вогнищі ішемії, сприяє перерозподілу крові на користь ішемізованої ділянки. Ефективний у випадку васкулярної і дистрофічної патології очного дна. Характерною є також тонізуюча дія на ЦНС, усунення функціональних порушень соматичної і вегетативної нервових систем в алкоголіків у період абстиненції. ПОКАЗАННЯ. У комплексній терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда), хронічна серцева недостатність і дисгормональна кардіомиопатія; гострі та хронічні порушення мозкового кровообігу (мозкові інсульти та хронічна недостатність мозкового кровообігу); гемофтальм та крововилив у сітківку різної етіології, тромбоз центральної вени сітківки та її гілок, ретинопатія різної етіології (діабетична, гіпертонічна); захворювання периферичних артерій; зниження працездатності, фізичне переважання; синдром абстиненції при хронічному алкоголізмі (у комбінації зі специфічною терапією алкоголізму). ПОБІЧНІ ДІЇ. Рідко — шкірний свербіж, диспепсія, тахікардія, збудження, зниження АТ.

* Інструкція для медичного застосування.

** Vilnis Dzeve et al. Partial inhibition of fatty acid oxidation increases the exercise tolerance of patients with peripheral arterial disease: the Mildronate Study //

Seminars in Cardiovascular Medicine. — 2011. — 17.—3.

МНЖ №6 2012 Афанасьев В.В., Мурашко Н.К., Милдронат® — ЛЕЧЕНИЕ КАРДИОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ И ГИПОКСИИ

Информация про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними фахівцями.

ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Котельникова, 1, оф.97. Виробник: АТ «Гріндекс», Латвія, вул. Крустпілс, 53, LV-105.

Відпускається за рецептом. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

PRO PHARMA