

# Клініко-патогенетичне обґрунтування метаболічної терапії гострих та хронічних форм ІХС

**Усі препарати метаболічної терапії в кардіології можна умовно розподілити на дві групи: препарати метаболічної терапії і засоби для корекції метаболізму. Під метаболічною терапією розуміють застосування субстратів метаболізму (вітамінів, ферментів, амінокислот, глюкози, калію, інсуліну, АТФ тощо), необхідних для забезпечення життєдіяльності клітин. Корекція метаболізму – це введення в організм хімічних речовин, які самі не є субстратами, але коригують окремі метаболічні процеси (статини, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, парціальні інгібітори β-окислення жирних кислот та ін.).**

Згідно із сучасними уявленнями ідеальний коректор метаболізму повинен перешкоджати накопиченню в клітинах великої кількості недоокислених жирних кислот (превенція пошкодження клітинних мембран), активувати захоплення й окислення клітинами глюкози, пригнічувати утворення лактату і стимулювати окислення пірувату, а також запобігати утворенню активних форм кисню (профілактика окислативного стресу). У тій чи іншій мірі на всі складові вищезазначених метаболічних процесів впливає Мілдронат®.

Мілдронат® належить до групи т. зв. цитопротекторів – антигіпоксантів, що забезпечують захист і енергопостачання різних клітин організму в умовах ішемії та підвищеного навантаження.

Як при одноразовому внутрішньовенному введенні препарату Мілдронат®, так і під час тривалого лікувального курсу спостерігалось поліпшення самопочуття хворих, зростання фізичної працездатності, покращення інотропної функції міокарда, зниження частоти виникнення порушень серцевого ритму, зменшення венозного застою в малому колі кровообігу та опору периферичних кровоносних судин, зростання периферичного кровотоку.

А.В. Виноградов і співавт. спостерігали 245 хворих на гострий інфаркт міокарда (ІМ), які додатково до традиційної терапії отримували Мілдронат® (внутрішньовенно 3 мг/кг 1 р/день) протягом перших трьох діб стаціонарного лікування. Кінцеві показники маси некротизованого міокарда достовірно не відрізнялися, проте темп некротизації міокарда в першу добу захворювання на фоні застосування лікарського засобу Мілдронат® значно сповільнювався. У контрольній групі відзначався складніший перебіг гострого ІМ: більша кількість випадків виникнення кардіогенного шоку та лівошлуночкової недостатності, вищий рівень летальності. Вказана тенденція спостерігалась як при первинному, так і при повторному гострому ІМ.

Подібні результати отримали Г.П. Арутюнов і співавт., які вводили Мілдронат® за аналогічною схемою протягом перших 3 днів стаціонарного лікування гострого ІМ. Встановлено, що використання препарату Мілдронат® у гострому періоді ІМ суттєво сповільнює формування вогнища некрозу. На думку вчених, саме цим пояснюється зменшення кількості ранніх ускладнень (кардіогенного шоку, лівошлуночкової недостатності, порушень ритму і провідності, гострої аневризми серця) та рівня летальності в групі хворих, які отримували Мілдронат®.

**М.М. Ярохно та співавт. довели, що включення енергометаболічного коректора Мілдронат® до комплексної терапії гострого ІМ і післяінфарктного кардіосклерозу сприятливо впливає на динаміку**

сегмента ST і зубця T у гострому періоді, дозволяє відчутно підвищити толерантність до фізичних навантажень пацієнтів з помірними або вираженими проявами хронічної серцевої недостатності до 30-ї доби після гострого ІМ і 8-го тижня постінфарктного кардіосклерозу, сприяє покращенню скорочувальної здатності міокарда лівого шлуночка (ЛШ) і діастолічного наповнення ЛШ. Комплексна терапія із застосуванням препарату Мілдронат® добре переносилася та корелювала з істотним підвищенням якості життя хворих у віддаленому постінфарктному періоді.

Цукровий діабет (ЦД), один із провідних факторів ризику появи і прогресування серцевої недостатності, значно погіршує перебіг постінфарктного періоду. На думку М.Є. Стаценко та співавт., виправданим є застосування цитопротекторів у пацієнтів з ІМ та супутнім ЦД. Дослідники призначали Мілдронат® (1 г/день курсом 16 тиж) 60 пацієнтам у ранньому постінфарктному періоді, у яких було діагностовано ЦД 2 типу в стадії компенсації або субкомпенсації. **Окрім підтвердженого протиішемічного ефекту, препарат продемонстрував достовірний сприятливий вплив на перебіг автономної кардіальної нейропатії (зафіксовано зниження вираженості серцевої недостатності та покращення якості життя пацієнтів). Також відзначена позитивна дія засобу на ліпідний і вуглеводний обмін, що має особливе значення в разі ЦД 2 типу.**

Кардіопротекторну дію препарату Мілдронат® у відкритому рандомізованому паралельному дослідженні за участю пацієнтів із дрібновогнищевим ІМ (після 3-го дня з моменту розвитку індексної події), у частини з яких відзначалась гостра серцево-судинна недостатність II-III функціональних класів (ФК), вивчали П.Ю. Гюріков і співавт. Мілдронат® призначався додатково до стандартної терапії за такою схемою: протягом перших 10 днів – внутрішньовенно струменево в дозі 5 мл/добу з подальшим переходом на режим 750 мг/добу внутрішньо (тривалість терапії – до 1 міс). «Мілдронат® забезпечує кардіопротекторну дію в умовах як гострої, так і хронічної ішемії. Проте чим суттєвішим є порушення діастолічної функції, тим менша ефективність метаболічної терапії», – резюмували вчені.

**На підставі аналізу результатів робіт, присвячених застосуванню лікарського засобу Мілдронат® за наявності ІМ, можна зробити висновок, що його реальна ефективність у перші дні гострого ІМ залишається неуточненою. Слід зважати на те, що в деяких роботах використання засобу було короткостроковим (одноразовим або протягом перших 3 днів). Рациональним вважається курсове призначення препарату Мілдронат® у реабілітаційному періоді лікування ІМ, що, однак, не виключає доцільності його застосування з першого дня**

гострого ІМ та до моменту його виникнення в разі нестабільної стенокардії.

Використання енергометаболічного коректора Мілдронат® при лікуванні стабільної стенокардії підвищує толерантність до фізичного навантаження, забезпечує антиангінальний ефект, зменшує потребу в застосуванні нітратів, покращує самопочуття і якість життя хворих, відновлює систолічну і діастолічну функції ішемізованого міокарда, покращує ендотеліальну функцію і ліпідний профіль.

В одному з перших плацебо-контрольованих досліджень (Карпов Р.С. та співавт.) вивчалась ефективність препарату Мілдронат® (10 мл 10% розчину внутрішньовенно курсом 14 днів) у лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і стабільною стенокардією. **На фоні застосування препарату Мілдронат® спостерігалось статистично достовірне зростання толерантності до фізичного навантаження зі збільшенням обсягу виконаної роботи і максимального споживання кисню на пороговому рівні навантаження. Також зареєстровано деяке зниження рівнів загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності.**

Н.П. Кутішенко та співавт. вивчили вплив лікарського засобу Мілдронат® на ефективність лікування пацієнтів з ІХС (стабільна стенокардія II-III ФК за класифікацією Canadian Cardiovascular Society), які отримували стандартну антиангінальну терапію, у рамках подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження. Період лікування – 6 тиж (стандартна терапія + Мілдронат® 250 мг 2 р/день курсом 2 тиж з подальшим переходом на дозування 500 мг 2 р/день). У випробуванні взяли участь 60 хворих. На момент завершення спостереження в обох групах відзначалося збільшення загальної тривалості фізичних навантажень порівняно з початковими показниками.

**Застосування препарату Мілдронат® додатково до стандартної терапії забезпечило достовірне покращення переносимості фізичного навантаження і зменшення потреби в додатковому прийомі нітрогліцерину.**

Учасниками рандомізованого проспективного подвійного сліпого дослідження (Скарда І. та співавт.) стали 80 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю II ФК на фоні ІХС (із фракцією викиду <50%), розподілені на 5 груп (3 групи отримували Мілдронат® у різному дозуванні – 0,5; 1,0 і 1,5 г/день, 1 – плацебо, 1 – дигоксин 0,5 мг). Результати лікування оцінювали після 2 і 6 тиж терапії. Застосування препарату Мілдронат® у пацієнтів зі стабільною стенокардією супроводжувалося значним зниженням частоти ангінальних нападів, суттєвим зменшенням потреби пацієнтів у нітратах короткої дії, підвищенням переносимості фізичного навантаження.

Кілька досліджень присвячено впливу лікарського засобу Мілдронат® на самопочуття пацієнтів зі стабільною стенокардією до та після коронарної реваскуляризації. І.Г. Гордєєв та співавт. вивчали ефективність застосування препарату Мілдронат® у 149 пацієнтів зі стабільною стенокардією II-III ФК віком 41-75 років, яким проводилося коронарне шунтування в умовах штучного кровообігу

або черезшкірне коронарне втручання. Виявлено, що застосування лікарського засобу Мілдронат® додатково до базової терапії в передопераційному періоді сприяє зниженню концентрації в крові продуктів вільнорадикального окислення, що зумовлено активацією антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази.

В іншій роботі І.Г. Гордєєва та співавт. 149 пацієнтам зі стабільною стенокардією II-III ФК віком 41-75 років виконували коронарне шунтування в умовах штучного кровообігу або черезшкірне коронарне втручання. Представникам I-ї групи (n=79) до стандартної терапії в передопераційному періоді було додано Мілдронат® (750 мг/добу протягом 3 днів, потім 750 мг/добу 2 р/тиж). За висновком авторів, застосування вказаного кардіопротектора в передопераційному періоді сприяє покращенню загальної та локальної скоротливості міокарда ще до проведення операції з подальшою позитивною динамікою після реваскуляризації, а також асоціюється з обмеженням післяопераційної дисфункції міокарда ЛШ, викликані реперфузією під час реваскуляризації.

Метою багатоцентрового проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження II фази MILSS I (74 центри в 4 країнах) стало визначення оптимальної дози препарату Мілдронат® для лікування ІХС. Дослідження завершили 512 пацієнтів, які були рандомізовані на 5 груп: застосування плацебо (n=1) і препарату Мілдронат® (n=4) у різних дозах (50; 150; 500 та 1500 мг 2 р/добу). Статистично достовірне збільшення тривалості виконання фізичних навантажень зафіксовано лише в групах застосування лікарського засобу Мілдронат® у дозі 500 та 1500 мг 2 р/добу. Найкраща динаміка вторинних показників зареєстрована у хворих, які приймали Мілдронат® 500 мг 2 р/добу. На фоні використання метаболічної терапії зменшилися потреба в споживанні нітратів і частота нападів стенокардії порівняно з аналогічними параметрами в групі плацебо.

У 2010 р. було опубліковано результати проспективного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження III фази MILSS II, присвяченого визначенню ефективності та безпеки лікування препаратом Мілдронат® у дозі 1000 мг/добу в поєднанні зі стандартною терапією пацієнтів зі стабільною стенокардією (n=278). Описана стратегія підвищила толерантність пацієнтів до фізичного навантаження, збільшила рівень максимально досягнутого фізичного навантаження та тривалість його виконання до виникнення нападу стенокардії і депресії сегмента ST, покращила якість життя пацієнтів з ІХС. Мілдронат® продемонстрував сприятливий профіль безпеки, у тому числі в пацієнтів похилого віку й у разі тривалого використання (до 12 міс).

**Таким чином, наведені результати досліджень дозволяють зробити висновок про результативність застосування препарату Мілдронат® у пацієнтів зі стабільною стенокардією. Метаболічна терапія забезпечує значне зниження частоти ангінальних нападів, суттєве зменшення потреби пацієнтів у короткодіючих нітратах, покращення переносимості фізичного навантаження й ендотеліальної функції, підвищення якості життя пацієнтів.**



Варто зазначити, що **Мілдронат**<sup>®</sup>, структурний аналог  $\gamma$ -бутиробетаїну, є конкурентним інгібітором  $\gamma$ -бутиробетаїнгідроксилази – останнього ферменту в ланцюгу біосинтезу карнітину в організмі людини і тварин. Завдяки цьому препарат зворотно зменшує концентрацію карнітину як у плазмі крові, так і в цитоплазмі клітин, мітохондріальному матриксі.

Японськими дослідниками висувано гіпотезу щодо можливого шляху впливу енергометаболического коректора **Мілдронат**<sup>®</sup> на концентрацію карнітину в організмі. **Мілдронат**<sup>®</sup> є інгібітором реабсорбції карнітину в нирках (знижує його ренальний транспорт), що забезпечує швидке зменшення рівня вказаної речовини в крові та поступове – у тканинах.

Встановлено, що **Мілдронат**<sup>®</sup> підвищує чутливість інсулінових рецепторів до інсуліну та стимулює контрольоване ним захоплення глюкози. Також засіб активує ключові ферменти аеробного гліколізу – гексокіназу I та піруватдегідрогеназу, які залучають піруват, що утворився із цукрів, у цикл Кребса, запобігаючи синтезу лактату. Під впливом препарату **Мілдронат**<sup>®</sup> не тільки підвищується активність, а й індукується біосинтез цих ферментів.

Таким чином, **Мілдронат**<sup>®</sup> «тронує» клітини щодо використання глюкози у випадках ішемії, демонструючи ефект прекодиціонування – здатності зменшувати ішемічні пошкодження клітин при повторній ішемізації (наприклад, при стенокардії напруги). Дія препарату **Мілдронат**<sup>®</sup> має певну схожість з явищами прекодиціонування, він знижує кількість карнітину для транспорту жирних кислот (що спостерігається і при порушеннях кровообігу), змушуючи клітину, умовно кажучи, вчитися «виживати» в умовах ішемії. Таке фармакологічне прекодиціонування забезпечує стабільніший енергообмін в умовах раптової ішемії.

Під впливом лікарського засобу **Мілдронат**<sup>®</sup> у плазмі крові збільшується концентрація попередника карнітину –  $\gamma$ -бутиробетаїну.  $\gamma$ -Бутиробетаїн та його ефіри сприяють біосинтезу оксиду азоту, який регулює тонус судин і впливає на агрегацію тромбоцитів і еластичність еритроцитів. Було показано, що ефіри  $\gamma$ -бутиробетаїну чинять потужний ацетилхолінподібний вплив на тонус судин. Також підтверджена наявність у препарату **Мілдронат**<sup>®</sup> карнітинзалежних ефектів, що сприяють покращенню мікроциркуляції.

Експериментальні дані щодо вазодилататорних властивостей лікарського засобу **Мілдронат**<sup>®</sup> і результати деяких клінічних досліджень дозволяють припустити, що вказаний засіб здатний впливати на тонус периферичних судин (зокрема, при хронічній серцевій недостатності). Деякими дослідниками була проведена оцінка функціонального стану периферичного кровообігу за допомогою методу оклюзійної плетизмографії і різних функціональних тестів.

За численними даними (Шабалін А.В., Рагіно Ю.И., Любимцева С.А., 2006; Vitols A. et al., 2008; Драпкина О.М., Козлова Е.И., 2010), після лікування препаратом **Мілдронат**<sup>®</sup> статистично достовірно збільшується максимальний кровотік у судинах передпліччя і зменшується мінімальний гемодинамічний опір судин передпліччя під час реактивної гіперемії внаслідок 7-хвилинної артеріальної оклюзії; зростає максимальний обсяг кровотоку в артеріолах передпліччя після навантаження. Під впливом препарату **Мілдронат**<sup>®</sup> статистично достовірно

збільшується еластичність магістральних артерій.

**Попередні дослідження показали, що підвищені концентрації триметиламіноксиду (ТМАО) пов'язані з розвитком атеросклерозу і ризиком виникнення серцево-судинних захворювань, важких серцево-судинних ускладнень (смерть, ІМ). Слід зазначити, що інгібітор біосинтезу і транспорту карнітину Мілдронат<sup>®</sup> знижує не тільки концентрацію карнітину в плазмі крові людини, а й рівень ТМАО, що підвищився на фоні звичайного харчування. Мілдронат<sup>®</sup> – перший відомий препарат, який сприяє виведенню ТМАО разом із сечею.**

Деякі дослідники займалися вивченням властивостей ендотелію та ліпідного

профілю при застосуванні лікарського засобу **Мілдронат**<sup>®</sup> за наявності ІХС. Так, І.В. Сергієнко й співавт. оцінювали вплив терапії коректором метаболізму **Мілдронат**<sup>®</sup> на ліпідний спектр, фактори запалення та функцію ендотелію в пацієнтів (n=60) з ІХС (стабільною стенокардією напруги II-IV ФК). Хворим основної групи (n=30) на фоні стандартної терапії проводили лікування препаратом **Мілдронат**<sup>®</sup> 1000 мг/добу курсом 3 міс, представникам групи порівняння (n=30) призначали лише стандартну терапію. За висновком авторів, використання препарату **Мілдронат**<sup>®</sup>, коректора метаболізму, супроводжується не лише антиангінальним та протиішемічним ефектами, а й сприятливим впливом на ліпідний спектр (знижуються рівні ліпопротеїнів низької щільності та С-реактивного білка,

важливого чинника запалення в пацієнтів з ІХС), концентрацію оксиду азоту, що регулює ендотеліальну функцію.

Отже, додавання засобу **Мілдронат**<sup>®</sup> до стандартної терапії ІХС може сприяти покращенню показника досягнення цільових рівнів ліпідів на тлі прийому статинів. Зниження концентрації С-реактивного білка, раннього маркера запальних процесів, дозволяє вважати, що коректори метаболізму беруть активну участь у процесі стабілізації атеросклеротичної бляшки та сприяють попередженню розвитку гострих коронарних подій.

**Включення енергометаболического коректора Мілдронат<sup>®</sup> у стандартну схему лікування пацієнтів із стабільною стенокардією напруги забезпечує нормалізацію функції ендотелію.**

# Grindex

Здоров'я. Традиції. Якість

# МІЛДРОНАТ<sup>®</sup>

Мельдоній

**Стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи\***

**Гострі та хронічні ішемічні порушення мозгового кровообігу\***

**Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання\***

## Для серця, мозку і судин!

Інформація про лікарський засіб Мілдронат<sup>®</sup>. Склад: діюча речовина: meldonium. Фармакотерапевтична група. Інші кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22. Показання. У комплексній терапії у наступних випадках: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA І-ІІІ функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозгового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. Протипоказання. Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах); тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. «АС «Гріндекс», Латвія, Заявник. АТ «Гріндекс», Латвія. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Мілдронат<sup>®</sup>.

\* Інструкція для медичного застосування Мілдронат<sup>®</sup>.

Р.П. Мілдронат<sup>®</sup> Розчин для ін'єкцій – UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020.  
Р.П. Мілдронат<sup>®</sup> Капсули тверді по 250 мг №40 – UA/3419/02/01 від 04.08.2015 до 04.08.2020.  
Р.П. Мілдронат<sup>®</sup> Капсули тверді по 500 мг №60 – UA/3419/02/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020.

Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозиумах, семінарах для професорів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Мілдронат<sup>®</sup> і проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 08.2016.

**Представництво «АС «Гріндекс»:** Україна, 03150, м. Київ, вул. Тверська, 2, офіс 261. Телефон: +38 (044) 498-42-34, Факс: +38 (044) 498-42-30, E-mail: grindex@ukr.net

