

Милдронат®: лечение кардионеврологической патологии в условиях ишемии и гипоксии. Факты доказательной медицины

В настоящей публикации обобщены результаты научных исследований последних лет о влиянии мельдония (препарата Милдронат®) на функцию сердечно-сосудистой системы. Эти данные особенно актуальны в связи с включением мельдония в перечень средств, которые являются допингом. Отметим, что допингом [1] считаются вещества природного или синтетического происхождения, позволяющие в результате их приема добиться улучшения спортивных результатов. Такие вещества могут на короткое время резко повышать активность нервной и эндокринной систем и мышечную силу; к ним также относятся препараты, стимулирующие синтез мышечных белков после воздействия нагрузок на мышцы. Употребление допинга – это сознательный прием вещества, излишнего для нормально функционирующего организма спортсмена, либо чрезмерной дозы лекарственного средства с единственной целью – искусственно усилить физическую активность и выносливость на время спортивных соревнований. Кроме вышесказанного, следует учитывать следующее: 1) необоснованное применение препаратов может быть опасным для здоровья и вызывать серьезные побочные явления; 2) в ряде случаев в перечень допинговых средств могут быть включены и такие вещества, побочные эффекты которых еще недостаточно изучены; 3) список допинговых средств содержит и «обычные» лекарства, которые продаются без рецепта врача, например простудные и противовоспалительные препараты.

Для того чтобы ответить на вопрос, соответствует ли в принципе мельдоний дефиниции допинга, следует вспомнить один из ключевых механизмов действия данного препарата.

Мельдоний принадлежит к группе так называемых цитопротекторов – антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Мельдоний является структурным аналогом гамма-бутиробетана (ГББ) и конкурентным ингибитором ГББ-гидроксилазы – последнего фермента в цепи биосинтеза карнитина в организме человека и животных. Вследствие этого препарат обратимо снижает концентрацию карнитина как в плазме крови, так и в цитозоле и митохондриальном матриксе [2].

Японскими исследователями был предложен еще один возможный путь влияния мельдония на содержание карнитина в организме [3]. Доказано, что мельдоний является также ингибитором реабсорбции карнитина в почках, так как снижает его ренальный транспорт [3, 4]. Этот механизм обеспечивает быстрое уменьшение уровня карнитина в крови, что впоследствии влияет на постепенное снижение его концентрации в тканях. В результате карнитин не реабсорбируется в почках и повторно не метаболизируется, а сразу выводится из организма.

Снижение концентрации карнитина оказывает двойное влияние на организм человека. Ограниченная доступность карнитина в цитозоле уменьшает скорость активации и транспорта длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) к месту их окисления в митохондриях. Таким образом, в условиях ишемии мельдоний замедляет скорость проникновения и накопления длинноцепочечных ЖК в митохондриях, предотвращая блокаду транспорта АТФ из митохондрий в цитозоль, а также препятствуя нарушению целостности митохондриальных мембран из-за разрушающих свойств активированных ЖК (ацилкарнитина и ацилкоэнзима А – ацил-КоА). Как следствие, концентрация ЖК в цитозоле увеличивается, что является сигналом включения альтернативного пути производства энергии путем аэробного гликолиза.

Установлено, что мельдоний повышает чувствительность инсулинового рецептора к инсулину, стимулируя захват глюкозы [5], повышая ее

доступность для включения в процессы производства энергии. Одновременно мельдоний активирует два наиболее важных фермента аэробного гликолиза – гексокиназу и пируватдегидрогеназу (ПДГ), которые вовлекают образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, предотвращая образование лактата. Причем под влиянием мельдония не только повышается активность этих ферментов, но и индуцируется их биосинтез.

Таким образом, мельдоний «тренирует» клетки для использования глюкозы в условиях ишемии, демонстрируя эффект preconditionирования. Феномен preconditionирования определяется как «улучшение способности сердца переносить продолжительные ишемические периоды в результате применения тактики кратковременных эпизодов ограничения кровоснабжения». Такие эпизоды ограничения кровотока позволяют клеткам регулировать работу собственных ферментных и рецепторных систем во время длительных периодов ишемии и восстановления функции при реперфузии. Мельдоний снижает концентрацию карнитина для транспорта ЖК (что происходит и при нарушениях кровообращения), «обучая» клетки выживать в этих условиях и уменьшая риск их повреждения при повторной ишемизации, например, при стенокардии напряжения. Такое фармакологическое preconditionирование обеспечивает более стабильный энергетический обмен в условиях внезапной ишемии.

Карнитин, который, как известно, играет ключевую роль в реализации механизмов действия мельдония, был открыт в 1905 г. профессором Московского университета, латвийским биохимиком Робертсом Кримбергсом совместно с профессором медицинской химии Владимиром Гулевичем. Свой доклад об этом открытии ученые опубликовали в немецком журнале *Zeitschrift für physiologische Chemie* [6]. Кстати, позже профессор Кримбергс стал одним из создателей Университета Латвии и был первым избранным профессором Медицинского факультета университета.

Рассмотрим кратко место карнитина в энергетическом обмене веществ.

В природе биологическую активность и значение имеет только L-карнитин, а другой оптический изомер, D-карнитин, блокирует действие первого. Организм получает карнитин главным образом с мясными и молочными

продуктами. Возможен также его биосинтез в организме из белков лизина и метионина; этот процесс в основном происходит в печени, почках и семенниках, а в качестве промежуточного продукта образуется ГББ [7-9]. Мышечные ткани не способны синтезировать карнитин и получают его из кровотока путем активного транспорта с помощью транспортных белков карнитина, находящихся в плазматической мембране [10]. Интересно отметить, что содержание карнитина в организме у женщин примерно на 20% меньше, чем у мужчин, а у вегетарианцев – на 20-30% меньше по сравнению с общей популяцией населения [11].

На первой стадии метаболизма ЖК происходит активация свободных ЖК с образованием ацил-КоА с помощью ацил-КоА-синтетазы (КоАС). Затем из карнитина и ацил-КоА при участии фермента наружной мембраны митохондрий карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 (КПТ-1) синтезируется соответствующий ацилкарнитин (ацил-К). Следующий фермент цепи – карнитин-ацилтрансфераза, которая находится в митохондриальной мембране, – перемещает остаток ЖК от одной молекулы карнитина к другой, транспортируя таким образом длинноцепочечные ЖК через мембрану митохондрий. Третий фермент, КПТ-2, выполняет противоположные ферменту КПТ-1 функции, то есть внутри митохондрий из ацилкарнитина вновь образует ацил-КоА, который затем в реакциях β-окисления расщепляется до ацил-коэнзим А (ацетил-КоА). Эта молекула является источником исходного вещества, необходимого для синтеза АТФ в цикле Кребса.

Следует отметить, что реакция с участием КПТ-1 является одним из этапов, определяющих скорость окисления длинноцепочечных ЖК, так как при уменьшении концентрации карнитина замедляется их транспорт в митохондриях и дальнейшее окисление. С другой стороны, короткоцепочечные ЖК (С1-С8) проникают через митохондриальную мембрану самостоятельно, без помощи карнитина. Накопление в клетках активированных молекул ЖК (ацил-К, ацил-КоА) приводит к торможению активности ряда ферментов и транспорта АТФ из митохондрий в цитозоль. Кроме того, активированные молекулы действуют как поверхностно-активные вещества, повреждая мембраны [12]. Такие условия возникают в тканях при недостаточном снабжении кислородом.



В.Я. Дзерве

Карнитин регулирует как транспорт длинноцепочечных ЖК в митохондриях, так и соотношение ацетил-КоА/КоА и, следовательно, активность комплекса ПДГ. Поскольку карнитин играет важную роль не только в окислении длинноцепочечных ЖК, но и в метаболизме сахаров, то, изменяя его концентрацию, можно непосредственно модулировать процессы производства энергии в тканях и влиять на удельный вес ЖК и сахаров в обеспечении синтеза АТФ.

На основании сведений об эффектах карнитина можно сделать следующие обобщающие выводы о возможном влиянии мельдония на организм:

- улучшение переносимости больших нагрузок;
- продление периода до наступления усталости по сравнению с отсутствием приема мельдония;
- повышение толерантности к последующим нагрузкам;
- сохранение в организме достаточного количества ЖК для поддержания жизнедеятельности мышечных и нервных клеток.

С другой стороны, учитывая опасения Всемирного антидопингового агентства (WADA), следует выяснить, не сопряжено ли применение препарата с развитием серьезных побочных эффектов и не является ли его прием опасным для здоровья.

Для того чтобы ответить на поставленные вопросы, следует использовать принципы доказательной медицины и обратиться к достоверным данным, полученным в ходе исследований, дизайн которых соответствует современным требованиям. Как известно, основой доказательной медицины являются данные, полученные в результате рандомизированных контролируемых клинических исследований.

Нам не удалось найти исследования, которые подтверждают и обосновывают улучшение результатов у спортсменов после или во время применения мельдония. В 2015 г. П.Н. Чайников и соавт. опубликовали наблюдения (без групп контроля) о положительном влиянии препарата Милдронат® на когнитивную функцию у хоккеистов [13]. Имеются данные эмпирических наблюдений в области

спортивной медицины, на основе которых Э.М. Наумова и соавт. (2016) сделали вывод, что мельдоний способствует адаптации организма к высоким нагрузкам и быстрому восстановлению после соревнований [14]. Однако чрезмерного повышения физических возможностей вследствие применения данного лекарственного средства не происходит.

Мельдоний увеличивает способность организма к работе в условиях экстремальных нагрузок. Поэтому использование препаратов мельдония не является допингом, также как и L-карнитина и мексидола. Решение WADA перейти к дозовому принципу оценки допинговой активности препаратов, видимо, — первый этап на пути к отмене санкций по отношению к спортсменам, принимавшим эти препараты. В противном случае прием витаминов и аминокислот также может приравниваться к использованию допинга [14]. Таким образом, данные рандомизированных контролируемых исследований, которые свидетельствовали бы о влиянии мельдония на спортивные результаты, отсутствуют.

Обобщая вышесказанное, следует заключить, что прием препаратов мельдония не соответствует классическим признакам применения допинга, поскольку при этом не происходит искусственного усиления физической активности и выносливости на время соревнований.

Однако не секрет, что мельдоний широко используется в кардиологии, особенно в течение последнего десятилетия, благодаря наличию солидной доказательной базы, свидетельствующей о положительном влиянии препарата на течение ряда хронических заболеваний [15].

Проанализируем несколько исследований последних лет в этой области.

Несмотря на высокую частоту назначения препарата **Милдронат**[®] для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, до недавнего времени отсутствовали четкие данные о наиболее эффективной дозе препарата. Этот пробел был устранен только после получения результатов многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы МИЛСС I (Эффективность и безопасность МИЛдроната при лечении пациентов со Стабильной Стенокардией) с 5 параллельными группами пациентов [16]. Исследования проводились в 74 центрах 4 стран. Целью исследования было изучить эффективность и безопасность применения препарата **Милдронат**[®] в сочетании со стандартной терапией у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов (CCS), диагностированной как минимум за 3 мес до включения в исследование.

В качестве первичного критерия эффективности было принято изменение продолжительности выполнения физической нагрузки (ФН) при проведении велоэргометрии (ВЭМ) после 12-недельного периода лечения по сравнению с исходными показателями. Исследование завершили 512 пациентов, которые были рандомизированы в 5 групп: группу плацебо и 4 группы, получавшие разные дозы препарата **Милдронат**[®]: 50 мг 2 раза в сутки, 150 мг 2 раза в сутки, 500 мг 2 раза в сутки, 1500 мг 2 раза в сутки.

Согласно результатам исследования после лечения продолжительность выполнения ФН больными, принимающими **Милдронат**[®], статистически достоверно увеличилась только в группах 500 мг и 1500 мг 2 раза в сутки. Анализ ряда вторичных показателей

продемонстрировал, что их наилучшая динамика наблюдалась в группе пациентов, получавших **Милдронат**[®] 500 мг 2 раза в сутки. Так, среднее изменение максимальной достигнутой ФН статистически достоверно увеличивалось по сравнению с группой плацебо только в группе пациентов, получавших **Милдронат**[®] 500 мг 2 раза в сутки. В этой же группе пациентов существенно увеличивалось время до возникновения приступа стенокардии во время ВЭМ (с 362,15±119,92 до 382,49±142,29 с). Данное исследование четко показало, что наиболее эффективной и безопасной дозой препарата **Милдронат**[®] является доза 500 мг 2 раза в сутки.

В течение последних лет продолжается изучение места препарата **Милдронат**[®] в комплексном лечении ишемической

болезни сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда (ИМ) и острый коронарный синдром (ОКС). В нашем предыдущем обзоре исследований, опубликованном в 2013 г. [17], было сделано заключение, что эффективность **Милдронат**[®] при остром ИМ (ОИМ) остается во многих аспектах неясной. Какие изменения произошли за последние несколько лет?

Н.Х. Олимовым и соавт. в 2015 г. опубликованы данные относительно эффективности метаболической терапии при нарушениях экстракардиальной регуляции сердечного ритма у пациентов с ОИМ с проявлениями недостаточности кровообращения [18]. В исследование были включены 150 больных (105 мужчин и 45 женщин; средний возраст 60±9,5 года) с ОИМ с проявлениями недостаточности кровообращения

I-II стадии по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). ОИМ диагностировался по критериям ВОЗ (2007). Пациенты были рандомизированы по полу, возрасту, локализации и глубине инфаркта и разделены на три подгруппы по 50 человек.

Больные первой подгруппы на фоне стандартной терапии ОИМ (антикоагулянты, антиагреганты, нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и статины) дополнительно получали левокарнитин (вводился внутривенно, медленно в течение 2-3 мин по 2 г 2 раза в сутки — 2 дня, далее — по 2 г однократно в течение одной недели). Вторая подгруппа пациентов получала в дополнение к стандартной терапии препаратом

Продолжение на стр. 42.

Grindex

Здоров'я. Традиції. Якість

МІЛДРОНАТ[®]

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 Милдронат[®]. 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 (НУНА 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. Залучник. АТ «Гріндекс», Латвія. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Милдронат[®].

* Інструкція для медичного застосування Милдронат[®].

Р. П. Милдронат[®] Розчин для ін'єкцій — UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020.

Р. П. Милдронат[®] Капсули тверді по 250 мг №40 — UA/3419/02/01 від 04.08.2015 до 04.08.2020.

Р. П. Милдронат[®] 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 професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Милдронат[®] 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

Милдронат®: лечение кардионеврологической патологии в условиях ишемии и гипоксии. Факты доказательной медицины

Продолжение. Начало на стр. 40.

Милдронат® (по 10 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл однократно внутривенно в течение 7 дней). Третья подгруппа получала только стандартную терапию ОИМ без применения метаболических препаратов.

Базовым измеряемым параметром являлась длительность интервала R-R на ЭКГ. Согласно результатам стационарного этапа лечения больных ОИМ, применение метаболических препаратов задерживает процесс углубления ишемического поражения, ускоряет энергообеспечение клеток, улучшает вариабельность сердечного ритма и сократимость левого желудочка (ЛЖ), препятствует развитию аритмий, а также улучшает взаимосвязь между центральной регуляцией сердечного ритма и интракардиальной кардиорецепцией, снижает летальность от ОИМ. Кроме того, наблюдалась положительная динамика показателей ЭхоКГ и ЭКГ.

Авторами был сделан вывод о том, что применение метаболических препаратов в остром периоде ИМ способствует улучшению адаптации больных к ФН, снижает риск летального исхода, ускоряет темп расширения двигательного режима на стационарном этапе реабилитации.

В.П. Михиним и соавт. (2014) опубликованы результаты исследования эффективности мельдония в составе комплексной терапии ОКС [19]. В открытом рандомизированном исследовании были включены 140 больных в возрасте 45-60 лет (105 мужчин и 35 женщин в период менопаузы) с ОКС с подъемом сегмента ST и последующим исходом в Q-ИМ, без клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе. В состав комплексной терапии пациентов с первых часов был включен мельдоний (**Милдронат®** 1 г/сут внутривенно в течение 2 недель с переходом на пероральный прием до 1,5 мес). Терапия мельдонием ускоряла восстановление диастолической функции ЛЖ, что сопровождалось снижением концентрации NT-проBNP в крови. Установлено, что применение мельдония способствует уменьшению частоты возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций в первые 6 ч после тромболитика и снижению концентрации продуктов деградации липопероксидов в крови.

Авторы заключили, что мельдоний при раннем применении уменьшает вероятность возникновения фатальных аритмий и улучшает прогноз госпитального этапа реабилитации больных с ОКС с исходом в Q-ИМ.

М.Е. Стаценко и соавт. проведено открытое рандомизированное исследование по изучению влияния мельдония в составе комбинированной терапии на течение восстановительного периода у больных в раннем постинфарктном периоде (РПИП) [20]. В исследование включили 60 пациентов (мужчин и женщин в возрасте от 45 до 75 лет) на 3-4-й неделе после перенесенного ИМ с наличием симптомов СН II-III ФК (ОССН, 2002).

После разделения методом простой рандомизации на 2 группы пациентам 1-й (основной) группы (n=30) в дополнение к стандартной терапии ИБС (эналаприл, бисопролол, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, спиронолактон, торасемид, симвастатин, при необходимости – антагонисты кальция, нитраты) назначали мельдоний в дозе 1000 мг/сут внутривенно. Пациенты 2-й (контрольной) группы (n=30) получали только стандартную терапию. Продолжительность исследования составляла от 10 до 14 дней (в среднем 12,4±0,8 дня). Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, характеру проводимой стандартной терапии. Средние дозы препаратов стандартной терапии в 1-й и 2-й группах достоверно не различались.

В обеих группах у перенесших ИМ больных через 10-14 дней от начала терапии наблюдались улучшение клинического состояния и положительная динамика ФК ХСН. Отмечено уменьшение уровня симптомов ХСН, более выраженное в группе больных, принимавших мельдоний. В обеих группах существенно улучшились показатели переносимости нагрузки, оцененной с помощью теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Толерантность к ФН, по данным ТШХ, в группе пациентов, получающих мельдоний, увеличилась на 22,4 против 17,9% в контрольной группе (p>0,05). Зарегистрировано уменьшение ФК ХСН, более выраженное в 1-й группе больных, принимающих мельдоний (у 9,3% пациентов по сравнению со 2-й группой, где аналогичный показатель составил 7,8%; p>0,05). Положительное влияние применения мельдония в течение 10-14 дней дополнительно к базисной терапии на течение ХСН в РПИП подтверждено снижением уровня NT-проBNP у пациентов основной, 1-й группы, на 18,7% (с 494,9±209,5 до 402,4±124,5 пг/мл; p>0,05), тогда как в контрольной (2-й) группе уровень NT-проBNP уменьшился на 4,8% (с 486,3±238,8 до 462,6±206,3 пг/мл; p>0,05). Различия между конечными результатами в 1-й и 2-й группах были на уровне тенденции (p<0,1).

Авторы заключили, что внутривенное применение мельдония в течение 10-14 дней в дозе 1000 мг/сут в составе комбинированной терапии в раннем постинфарктном периоде у больных с СН оказывает положительное влияние на течение восстановительного периода. В частности, отмечено уменьшение проявлений ХСН, что сопровождалось увеличением результатов ТШХ, снижением тяжести ФК ХСН и уменьшением содержания в крови больных уровня NT-проBNP. Кроме того, наблюдалось снижение частоты эпизодов аритмии и ишемии, улучшение клинического состояния пациентов в РПИП благодаря достоверному снижению частоты приступов стенокардии и потребности в приеме нитратов. В ходе исследования установлено также благоприятное влияние терапии мельдонием на структурно-функциональные параметры сердца (уменьшалось количество пациентов с неблагоприятными

типами ремоделирования ЛЖ, улучшалась диастолическая функция сердца). Кроме того, в ходе лечения отмечено нормализующее влияние мельдония на основные показатели вегетативной реактивности: увеличение числа больных с нормотонией и достоверное уменьшение – с гиперсимпатикотонией.

Об ускорении восстановления ряда параметров диастолической функции ЛЖ при включении цитопротектора **Милдронат®** в комплексную терапию ОКС сообщают А.В. Титова и Ю.А. Цуканова в своей публикации 2016 г. [21]. В открытом рандомизированном исследовании участвовали 140 больных ОКС. Исследователям удалось продемонстрировать, что включение мельдония (**Милдронат®** 1 г/сут внутривенно в течение 2 недель с переходом на пероральный прием до 1,5 мес) в комплексную терапию ОКС существенно ускоряло восстановление максимальной скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (VE) как у пациентов, которым выполнялся тромболитический прием, так и при его отсутствии, в отличие от группы сравнения. Впрочем, более ускоренное восстановление позднего диастолического трансмитрального потока (VA) наблюдалось у больных, получавших тромболитическую терапию.

На фоне приема препарата **Милдронат®** выявлен более выраженный прирост VE/VA и времени замедления скорости потока в фазу диастолического наполнения (Dte). Отмечено менее выраженное снижение величины времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) в ответ на расширение ФН в дебюте постгоспитальной реабилитации в группах больных, терапия которых включала **Милдронат®**, что указывает на положительное влияние препарата на диастолическую функцию ЛЖ.

Недавно опубликованные результаты исследований Г.И. Нечаевой, Е.Н. Желтиковой [22] подтверждают данные о предотвращении прогрессирования ХСН, улучшении качества жизни, уменьшении количества госпитализаций и улучшении прогноза жизни у больных с ИМ на фоне применения мельдония. В исследовании были включены 67 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет, перенесших ИМ и выписанных под амбулаторное наблюдение. Больные были рандомизированы в 2 группы: 1-я – 32 пациента, получавших стандартную терапию ИБС, 2-я группа – 35 участников, которые, помимо стандартной терапии, дополнительно принимали **Милдронат®** по 500 мг 2 раза в сутки в течение 12 нед.

При включении мельдония в стандартную терапию ИБС в раннем постинфарктном периоде уменьшались частота приступов стенокардии (p=0,001), количество наджелудочковых экстрасистол (p=0,002) и пароксизмальных нарушений ритма (p=0,001). Кроме того, наблюдалось снижение артериального давления (среднее систолическое и диастолическое; p=0,001), улучшение качества жизни и снижение уровня тревоги (p=0,001).

Суммируя данные последних 2-3 лет о месте мельдония в комплексном лечении ИМ и ОКС, следует признать целесообразность применения препарата

как в раннем периоде лечения (даже в первые часы после события), так и в раннем постгоспитальном периоде. В то же время нельзя не согласиться с выводом обзорной статьи Г.И. Нечаевой и соавт. (2014) [23], что данный вопрос «требует дальнейшего изучения в рамках клинических исследований».

В предыдущих исследованиях различного уровня были доказаны следующие эффекты препарата **Милдронат®** при лечении ИБС (стабильной стенокардии):

- 1) улучшение толерантности к ФН (по всем параметрам ВЭМ);
- 2) антиангинальный эффект, уменьшение потребности в применении нитратов;
- 3) улучшение самочувствия и качества жизни больных;
- 4) благоприятное влияние на систолическую и диастолическую функцию ишемизированного миокарда;
- 5) улучшение эндотелиальной функции и липидного профиля [17].

В настоящее время продолжается исследование эффективности препарата во вторичной профилактике ИБС с использованием различных путей его введения. Так, в публикации Н.П. Ляминой и соавт. [24] выполнен анализ эффектов препарата **Милдронат®** при его включении в комплекс мероприятий вторичной профилактики с целью сокращения сроков реабилитации пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с документированной ишемией миокарда. Пациенты со стабильной формой ИБС (n=35) в возрасте ≤65 лет с неполной реваскуляризацией через 6 мес после ЧКВ и положительным результатом пробы с ФН были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы контролируемых физических тренировок (КФТ) с интенсивностью 80% и продолжительностью 2 нед (10 тренировок): 1-я группа (n=17; возраст участников 53,9±6,2 года) и 2-я группа (n=18; возраст 56,1±4,8 года). Пациентам 1-й группы дополнительно к КФТ назначали мельдоний в дозе 1000 мг/сут внутривенно в течение 2 недель.

В 1-й группе на фоне дополнительной терапии мельдонием наблюдалось достоверное увеличение продолжительности КФТ от 15±2 до 32±7 мин к 10-й КФТ (p<0,05). Показатель максимального потребления кислорода после 10 интенсивных КФТ увеличился до 20,8±1,06 мл/кг/мин по сравнению с исходным (18,6±1,1 мл/кг/мин; p<0,05) и контрольной группой (18,5±1,5 мл/кг/мин, p<0,05). Показаны уменьшение максимальной депрессии сегмента ST с -0,18±0,1 до -0,10±0,2 мкВ, увеличение продолжительности нагрузки с 364±22 до 556±29 с и снижение пороговой частоты сердечных сокращений с 118±12 до 132±5 уд/мин; уменьшение времени восстановления сегмента ST до исходного уровня (385±32 и 242±22 с). Итоговый уровень свободных жирных кислот в группе КФТ + мельдоний достоверно отличался от показателя в группе контроля (0,248±0,047 и 0,265±0,031 ммоль/л; p<0,05).

Авторы пришли к выводу, что включение в схему лечебно-реабилитационных мероприятий после ЧКВ цитопротектора мельдония потенцирует кардиопротекторный эффект интенсивных КФТ, что подтверждается позитивной динамикой ЭКГ и биохимических маркеров ишемии миокарда.

З.Я. Рахимова и соавт. [25] исследовали эффекты препарата в комплексной терапии ИБС в условиях высотной гипоксии. Авторы изучили безопасность и эффективность использования препарата **Милдронат®**

у больных со стенокардией напряжения в условиях среднегорья Памира (Горно-Бадахшанская автономная область Республики Таджикистан, город Хорог – 1970–2000 м над уровнем моря). Продолжительность исследования составила 6 нед; в нем участвовали 30 пациентов мужского пола из числа местных жителей в возрастном диапазоне 30–60 лет, страдающих хронической ИБС, стабильной стенокардией II–III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) II ст. с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

! Авторы заключили, что:

1) Милдронат® в суточной дозе 1000 мг, как в инъекционной, так и в капсулированной форме, переносится больными мужского пола из числа жителей указанной местности достаточно хорошо. Побочные действия препарата и осложнения на фоне терапии у данного контингента больных не выявлены;

2) Милдронат® в суточной дозе 1000 мг не оказывает какого-либо значимого фармакокинетического и фармакодинамического влияния на препараты стандартной терапии ИБС (ацетилсалициловую кислоту, бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ, сартаны и препараты из группы нитратов);

3) Милдронат® обладает четко выраженными антиангинальными свойствами, которые достаточно хорошо проявляются в условиях среднегорья.

Судя по количеству публикаций последних лет, у ученых и клиницистов сохраняется интерес к вопросу о действии мельдония на церебральное кровообращение. Очевидно, неврологи рассматривают мельдоний в качестве универсального антиишемического препарата, нейропротекторный потенциал которого подтвержден в ходе исследований.

Недавно китайские ученые провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности мельдония при остром ишемическом инсульте [26]. В исследовании приняли участие 2 группы пациентов – 114 больных, получавших инъекции Милдроната® (500 мг/сут), и 113 пациентов контрольной группы, получавших инъекции периферического вазодилатора цинепазиды в течение 14 дней. Обе группы получили ацетилсалициловую кислоту в комплексе базисной терапии. Оценку по модифицированной шкале Рэнкина осуществляли через 2 нед и 3 мес после проведенного лечения. Оценку по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – Шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения) и индексу Бартел (Barthel Index – BI) выполняли через 2 нед после лечения с последующим анализом витальных симптомов и побочных реакций.

Спустя 3 мес между группами не было выявлено достоверной разницы по первичной конечной точке, категоризированной по показателям шкалы Рэнкина. В группах также не выявлено статистически значимых различий по вторичной конечной точке, категоризированной по показателям шкалы NIHSS или показателям BI через 15 дней наблюдения. Полученные данные свидетельствуют, что применение мельдония при остром церебральном инфаркте по клинической эффективности и безопасности не уступает терапии с использованием универсального периферического вазодилатора цинепазиды.

! Эти результаты подтверждают наличие у мельдония не только цитопротекторного, но и вазодилаторного

эффекта, что клинически реализуется в антиишемическое действие препарата.

С.В. Котов и соавт. (2015) [27] отмечают, что проведение системной тромболитической терапии показано не более 10% больных с ишемическим инсультом, поэтому поиск методов лекарственной помощи в рамках базисной терапии инсульта представляется актуальной проблемой неврологии. С этой целью авторы изучили эффективность применения мельдония у 114 пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидном бассейне. Основную группу составили 70 пациентов, получавших в составе стандартной терапии мельдоний (Милдронат®). Препарат вводили ежедневно внутривенно капельно по 10 мл 10% раствора в течение 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2–3 нед. В контрольную группу включили 40 пациентов, получавших только стандартную терапию. Группы были сопоставимы по половым и возрастным характеристикам, тяжести инсульта и степени нарушения функций.

У пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии ишемического инсульта мельдоний, отмечена статистически значимая более выраженная редукция неврологического дефицита, оцененная по шкале NIHSS, по сравнению с пациентами из группы контроля (на 3,1±0,1 и 2,6±0,17 балла соответственно; $p < 0,05$), а также увеличение уровня дееспособности по модифицированной шкале Рэнкина (на 1,3±0,03 и 1,07±0,07 балла; $p < 0,01$) и повышение уровня двигательной активности по индексу мобильности Ривермид (3,6±0,17 и 2,9±0,25; $p < 0,05$).

! Таким образом, продемонстрирован положительный результат от включения мельдония в комплекс медикаментозной терапии больных с ишемическим инсультом, что выражается в уменьшении неврологического дефицита, повышении уровня двигательной и повседневной активности.

С.Г. Бурчинский в обзорной статье (2015) [28], анализируя выбор лекарственного средства для воздействия на процессы ишемии и гипоксии в центральной нервной системе (ЦНС), отмечает, что «... сегодня в клинической нейрофармакологии известен только один препарат, сочетающий в спектре механизмов действия направленное, выраженное и сбалансированное влияние на патобиохимические реакции при хронической ишемии головного мозга. Речь идет о препарате мельдония (Милдронат®)». Это мнение ученый подтверждает данными о механизмах действия мельдония и результатами клинических исследований.

В частности, отмечается, что, в отличие от подавляющего большинства нейропротекторов, мельдоний в условиях ишемии характеризуется максимальной селективностью действия, наличием регуляторного влияния на функцию митохондрий, обеспечением профилактики развития митохондриальной дисфункции и, наконец, максимальной физиологичностью действия на нейроны и ЦНС в целом. Поэтому в данной ситуации Милдронат® можно рассматривать не только как препарат с направленным нейрометаболическим действием, но и как нейрорегулятор и нейроадаптоген в широком понимании. Вышесказанное хорошо согласуется с клиническими фактами, в частности с улучшением когнитивных функций в условиях применения препарата Милдронат®.

Особый интерес вызывают результаты исследования С.В. Недогоды и соавт. [29], целью которого было оценить влияние

«прерывистой» (3 мес терапии – 3 мес перерыва) и постоянной (на протяжении 52 нед) терапии препаратом Милдронат® в дозе 1000 мг/сут у пациентов пожилого возраста с АГ и когнитивными нарушениями. Всего в исследовании участвовали 180 пациентов пожилого возраста с АГ и легкими и умеренными когнитивными нарушениями. Для оценки когнитивных функций на 4, 12, 26 и 52-й неделях все больные проходили нейропсихологическое тестирование с использованием тестов MMSE, Шульте, Рейтена, Векслера. Также проводили пробы на речевую активность, память (запоминание 10 слов) и серийный счет.

В результате проведенного исследования было установлено, что оба режима приема препарата Милдронат® у пожилых пациентов с АГ достоверно способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, что проявляется повышением среднего балла по опроснику MMSE и по его шкале времени. Однако непрерывный прием препарата предпочтителен по сравнению с «прерывистым» в отношении влияния на когнитивно-мнестические функции. Об этом свидетельствуют достоверное улучшение показателей по шкалам внимания и речи опросника MMSE, снижение времени запоминания 10 слов и выполнения теста Рейтена, улучшение отсроченного запоминания, увеличение среднего балла по тесту Векслера.

! На основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что дополнительное назначение препарата Милдронат® как в «прерывистом», так и в непрерывном режиме в дозе 1000 мг/сут способствует сохранению когнитивно-мнестических функций у пожилых больных с АГ [30].

Обобщая результаты исследований последних лет, следует отметить, что в целом терапия мельдонием (препаратом Милдронат®) непосредственно способствует повышению качества жизни пациентов, их социальной активности, что сегодня рассматривается как один из важнейших критериев оценки эффективности фармакотерапии. В связи с этим следует подчеркнуть, что именно Милдронат® является оригинальным препаратом мельдония, для которого была получена основная доказательная база его эффективности. В современных условиях доказательной медицины это обеспечивает преимущество препарата Милдронат® перед многочисленными генериками мельдония, произведенными без учета соответствующих требований фармакопеи ЕС и не обладающими необходимой доказательной базой в соответствии с современными стандартами клинических исследований [28].

Литература

- The World Anti-Doping Code 2015, Montreal Quebec, 83 p.
- Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res* (2016).
- Kuwajima M., Harashima H., Hayashi M. et al. (1999) Pharmacokinetic analysis of the cardioprotective effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate in mice: inhibition of carnitine transport in kidney // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 289: 93–102.
- Spaniol M., Brooks H., Auer L. et al. (2001) Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency // *Eur. J. Biochem.* 2001, 268: 1876–1887.
- Liepinsh E., Skapare E., Svalbe B. et al. (2011) Antidiabetic effects of meldonate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. *Eur J Pharmacol.* 2011, 658: 277–283.
- Gulewitsch W., Krimberg R. (1905) Zur Kenntniss der Extraktivstoffe der Muskeln. II. Mitteilung. Ueber das Carnitin. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie.* 1905; 45: 326–330.

- Vaz F., Wanders J.A. (2002): Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem. J.* 2002, 417–429.
- Liepinsh E., Kalvinsh I., Dambrova M. (2011). The regulation of energy metabolism pathways through L-carnitine homeostasis. In book: Role of the Adipocyte in Development of Type 2 Diabetes, Chapter Number 6. www.intechopen.com.
- Rebouche C.J. (2004). Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2004, Vol. 1033, pp. 30–41.
- Ramsay R.R., Gandour R.D., van der Leij F.R. (2001). Molecular enzymology of carnitine transfer and transport // *Biochim. Biophys. Acta.* 2001, 1546: 21–43.
- De Slypere J.P., De Buyzere M., Robbrecht J. et al. (1989). Normal reference values for creatine, creatinine, and carnitine are lower in vegetarians. *Clin Chem.* 1989, Vol. 35, № 8, 1802–1803.
- Morin D., Hauet T., Spedding M., Tillement J. Mitochondria as target for antiischemic drugs // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001, 49: 151–174.
- Чайников П.Н., Черкасова В.Г., Соломатина Н.В., Кулеш А.М. Эффективность применения препарата Милдронат® с целью профилактики снижения и восстановления умственной работоспособности у игроков высшей лиги по хоккею на траве. Актуальные вопросы современной медицины: Материалы научно-практических конференций форума, посвященного 50-летию дополнительного профессионального медицинского образования на Северном Кавказе. – 2015. – С. 172–176.
- Наумова Э.М., Борисова О.Н., Беляева Е.А. Атлас. Программы адаптации в профессиональном спорте и принципы их коррекции // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2016. – Т. 23. – № 2. – С. 240–249.
- Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y.M., Oganov R.G. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of long term clinical trial. *Seminars in Cardiovascular Medicine.* 2010, 16: 3, 1–8.
- Dzerve V.; MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I». *Medicina (Kaunas).* 2011; 47(10): 544–51.
- Дзерве В.Я., Калвинш И.Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований. *Гриндекс*, 2013, 75 с.
- Олимов Н.Х., Элтаназаров М.Д., Собитов Ш. Место метаболической терапии в нарушении экстракардиальной регуляции сердечного ритма у больных острым инфарктом миокарда с проявлениями недостаточности кровообращения. Доклады Академии наук республики Таджикистан. – 2015. – Т. 58. – № 7. – С. 640–646.
- Михин В.П., Черныгина М.А., Панченко Г.В. и др. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома // *Кардиология.* – 2014, 11: 11–19.
- Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. (2014). Применение мельдония в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде // *Терапевтический Архив.* 2014, 4: 30–35.
- Титова А.В., Цуканова Ю.А. (2016). Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда на фоне тромболизиса и терапии цитопротектором милдронат. Материалы X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков. – Курск: ООО «МедТестИнфо», 2016. – С. 331–333.
- Нечаева Г.И., Желтикова Е.Н. (2015). Эффекты мельдония в раннем постинфарктном периоде. *Кардиология.* 2015, 55: 8, 35–42.
- Нечаева Г.И., Поташов Д.А., Желтикова Е.Н. Мельдоний в лечении больных инфарктом миокарда. *Кардиология.* 2014, 9, 93–96.
- Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С. и др. Кардиопротективные возможности препарата мельдоний при вторичной профилактике после чрескожных коронарных вмешательств у больных с документированной ишемией миокарда. *Кардиология.* 2014, 7: 60–65.
- Рахимов З.Я., Кудратбеков А., Нарзуллаева А.Р. Милдронат в комплексной терапии ишемической болезни сердца в условиях высотной гипоксии. *Научно-практический журнал ТИПМК.* 2013, № 4, 28–32.
- Zhu Y., Zhang G., Zhao J. et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. *Clin Drug Investig.* 2013 Oct; 33(10): 755–60.
- Котов С.В., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. и др. Эффективность применения мельдония в остром периоде ишемического инсульта // *Альманах клинической медицины.* – 2015. – Июнь-июль; 39: 75–80.
- Бурчинский С.Г. Стратегия нейрометаболической фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия.* – 2015. – № 6 (44): 65–69.
- Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2012. – Т. 11. – № 5. – С. 33–38.
- Остроумова О.Д., Галеева Н.Ю., Каравашкина Е.А. Артериальная гипертензия и когнитивные функции. Эффективная фармакотерапия. 2013, 33, 16–22.