

Новые возможности метаболической терапии ИБС: преимущества Милдроната с позиций доказательной медицины

26-28 сентября в Национальном центре делового и культурного сотрудничества «Украинский дом» (г. Киев) состоялось традиционное, ожидаемое медицинской общественностью мероприятие – XIII Национальный конгресс кардиологов Украины. Спектр рассматриваемых тем охватывал все наиболее важные для практических специалистов проблемы: ведение пациентов с артериальной гипертензией, метаболическими нарушениями, острым инфарктом миокарда и неотложными состояниями, некоронарогенными заболеваниями сердца, сердечной недостаточностью; риски и перспективы интервенционных вмешательств; современные возможности фармакотерапии.



В. Дзерве

Специалисты из различных регионов Украины смогли ознакомиться с передовыми достижениями мировой и отечественной науки, посетить пленарные и секционные заседания, сателлитные симпозиумы, поделиться опытом с коллегами и услышать ответы на актуальные вопросы из уст авторитетных экспертов.

В секции «Взгляд профессионалов» эффективность Милдроната с позиций доказательной медицины рассмотрел доктор медицинских наук, профессор Вилниус Дзерве (Научный институт кардиологии Латвийского университета, г. Рига). Он подчеркнул, что препараты, оказывающие метаболическое влияние, положительно воздействующие на выраженность симптомов стабильной стенокардии и улучшающие качество жизни пациентов, в настоящее время являются неотъемлемым компонентом комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС).

Ежедневно сердце сокращается около 100 тыс. раз. Для его нормального функционирования необходимо несколько килограммов (!) АТФ, главными источниками образования которого в условиях достаточного поступления кислорода являются глюкоза и жирные кислоты (ЖК), а «фабрикой», обеспечивающей основные процессы, – митохондрии.

В механизмах образования энергии посредством ЖК и окисления глюкозы существуют значимые различия. За счет катаболизма свободных ЖК обеспечивается поступление в клетки миокарда от 60 до 90% необходимой энергии, за счет окисления глюкозы – 10-40%. β-Окисление 1 молекулы ЖК сопровождается продукцией большего количества АТФ по сравнению с таковой при окислении глюкозы (130 и 38 соответственно), но вместе с тем представляется более затратным в отношении потребления кислорода (46 и 12 атомов соответственно). Если подсчитать соотношение между числом полученных молекул АТФ и затраченных молекул кислорода, указанный показатель составляет 5,6 для β-окисления ЖК, 6,4 – для аэробного гликолиза.

Что происходит при ишемии миокарда? АТФ используется в основном для поддержания клеточного гомеостаза, но не для обеспечения контрактной функции. Количество ЖК увеличивается, токсические продукты метаболизма оказывают негативное влияние на мембрану митохондрий и обуславливают снижение продукции АТФ. В то же время ускорение окисления ЖК

снижает скорость гликолиза, и наоборот, создавая определенное равновесие, что было описано учеными около 20 лет назад.

Повышение нагрузки на миокард ассоциируется с интенсификацией катаболизма углеводных субстратов, что играет адаптивную роль. Усиливается анаэробный гликолиз, однако он идет по низкоэффективному пути относительно продукции АТФ (из 1 молекулы глюкозы образуется всего 2 молекулы АТФ); кроме того, пировиноградная кислота восстанавливается до молочной, утилизация которой без участия кислорода невозможна. Следовательно, развивается ацидоз, наблюдается накопление в цитоплазме свободных ЖК, что ассоциируется с повреждением клеточных мембран и снижением продукции АТФ.

В течение нескольких десятилетий ученые работали над созданием методов реструктурирования энергетического обмена и пытались найти ответ на вопрос: возможно ли более экономное использование кислорода в условиях ишемии? В 1970-1980-е гг. достаточно часто с целью коррекции ишемических состояний использовались метаболиты (вводились различные коктейли и т.п.), однако в дальнейшем были получены данные, подтверждающие нецелесообразность описанного подхода (требуется очень большое количество указанных средств).

Затем научная мысль переключилась на синтез препаратов, которые корректируют клеточный метаболизм. В настоящее время наиболее известными представителями этой группы лекарственных средств являются мельдоний (Милдронат, «Гриндекс», Латвия) и триметазидин.

В ряде работ установлено, что мельдоний (Милдронат) обладает кардиопротекторными свойствами (способствует выживанию клеток миокарда в условиях ишемии). Он снижает количество карнитина, тем самым блокируя транспорт длинноцепочечных ЖК в митохондрии, предотвращая повреждение их мембран вследствие накопления в них метаболитов ЖК. В условиях ограниченного транспорта и окисления ЖК запускается альтернативный путь производства энергии – аэробный гликолиз, тот при котором более экономично расходуется O₂ и имеет этот путь является оптимальным в условиях ишемии.

Кроме того, на фоне терапии Милдронатом повышается уровень предшественника карнитина – γ-бутиробетаина,

влияющего на синтез оксида азота, который, в свою очередь, обеспечивает вазодилатацию ишемизированных сосудов и снижение агрегации тромбоцитов, за счет чего реализуется положительное воздействие на микроциркуляторное русло.

Профессор В. Дзерве сделал акцент на том, что препарат Милдронат обладает двойным механизмом действия:

- 1) на уровне клетки:
 - снижает окисление ЖК, предотвращая гибель клетки;
 - переключает обмен клетки на аэробный гликолиз, способствуя тем самым максимально экономному расходованию кислорода;
- 2) сосудистый механизм: действует на синтез оксида азота, улучшая микроциркуляцию.

Докладчик отметил, что Милдронат давно и успешно используется в клинической практике, но сегодня в основе разработки и утверждения терапевтических подходов должна лежать прежде всего доказательная медицина.

1 Количество клинических исследований по применению Милдроната в кардиологической практике превышает 100; наиболее важными из которых являются три: МИЛСС I и II (Эффективность и безопасность МИЛдроната при лечении пациентов со Стабильной Стенокардией) и MI&CI (Эффективность и безопасность МИЛдроната при лечении пациентов с перемежающейся хромотой (Claudicatio Intermittens)).

Об исследовании МИЛСС I

Исследование МИЛСС I и II проводилось в 2006-2010 гг. (страны-участницы – Латвия, Россия, Украина и Грузия или Литва соответственно). В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом испытании II фазы МИЛСС I, включавшем 5 параллельных групп (74 центра 4 стран), принимали участие 512 больных ИБС (II-III ФК стенокардии по классификации CCS). Исследование имело следующий дизайн:

- 4 нед – вводный период (включая рандомизацию);
- 12 нед – активная терапия (группы приема Милдроната 50-1500 мг 2 р/день в качестве дополнения к базисной терапии и двукратного приема плацебо наряду со стандартным лечением);
- 1 нед – наблюдение после прекращения лечения.

Длительность исследования составляла 17 нед. Базисная терапия включала прием β-адреноблокатора

(преимущественно атенолола; дозу препарата подбирали индивидуально с учетом клинической эффективности и частоты сердечных сокращений); ацетилсалициловой кислоты (100-375 мг/сут) или клопидогреля 75 мг/сут в случае ее непереносимости; статина; ингибитора АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина в эквивалентных дозах; также был разрешен прием нитратов короткого действия при необходимости.

Критерии включения:

- получение информированного согласия пациента;
- возраст старше 18 лет;
- стабильная стенокардия напряжения II-III ФК по классификации CCS, манифестировавшая как минимум за 3 мес до включения в испытание (диагноз и класс стенокардии подтверждали результатами коронарной ангиографии или нагрузочного теста, продемонстрировавшими наличие изменений, типичных для ишемии миокарда; кроме того, в испытании могли принимать участие больные, перенесшие чрескожную коронарную ангиопластику или коронарное шунтирование, а также имевшие инфаркт миокарда в анамнезе);
- ишемия миокарда с типичными изменениями сегмента ST как лимитирующий фактор нагрузки во время велоэргометрии как минимум в рамках 3-го и 4-го визитов;
- намерение применять базисную терапию после 1-го визита.

В качестве первичного критерия эффективности было принято изменение продолжительности выполнения физической нагрузки (ФН) по данным велоэргометрии после 12 нед терапии по сравнению с исходным показателем; выделяли также несколько вторичных точек: изменение ФК стенокардии в течение периода лечения; кардио- и цереброваскулярные события; динамика таких параметров, как максимальная достижимая нагрузка, изменение продолжительности выполнения ФН до появления отклонения сегмента ST не менее чем на 1 мм, изменение времени до возникновения приступа стенокардии во время велоэргометрии после 12-недельного лечения.

Дизайн испытания предполагал выполнение общего и биохимического анализа крови, исследования мочи (в сертифицированных лабораториях с учетом требований каждой страны), а также обязательное соблюдение необходимых критериев безопасности и принципов Международной конференции гармонизации (Guidelines for

Clinical Safety Data Management, Guidelines for Good Clinical Practice), включаючи моніторинг частоти і тяжкості всіх нежелателних явлених, розвиток яких може бути пов'язано з використанням досліджуваного препарату.

Змінення тривалості навантаження після 12 нед лікування представлені в таблиці.

Найбільш вираженим і статистично значимим в порівнянні з групою плацебо було різниця на фоні терапії Милдронатом в суточній дозі 1000 мг. Ця дозування продемонструвала перевагу в тому числі і в порівнянні з схемою прийому 1500 мг 2 р/сут. Отримані дані стали переконливим підтвердженням позитивного впливу Милдроната на толерантність к ФН.

Поміж цього, вивчалась динаміка сумарного часу навантаження в залежності від віку хворих (в категоріях пацієнтів старше/младше 70 лет). Результати аналізу свідчать про користь прийому Милдроната в суточній дозі 1000 мг і нецелесообразності використання препарату в менших дозуваннях.

Динаміка вживання нітратів (по мненню професора В. Дзерве, даний критерій являється декількома суб'єктивним) демонструє найбільш виражену ефективність Милдроната в суточній дозі 1000 мг в порівнянні з вказаним параметром (-1,58; p=0,008).

Результати дослідження МІЛСС І підтвердили і значно розширили представлення учених о Милдронаті як о коректорі метаболізму, який сприяє підвищенню толерантності к ФН у пацієнтів с ІБС і покращує якість їх життя. Найбільш ефективною була признана схема прийому препарату, передбачаюча його використання в дозі 1000 мг в сутки.

Об исследовании МІЛСС ІІ

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании ІІІ фазы МІЛСС ІІ принимали участие 278 пацієнтів с ІБС (ІІ-ІІІ ФК стенокардии по ССС) из 37 исследовательских центров 4 стран. Целью исследования было определить возможность достижения статистически значимого повышения толерантности к ФН на фоне длительной терапии Милдронатом 1000 мг в сутки. Дизайн предусматривал наблюдение за пациентами в течение 13 мес: вводный период (скрининг) длился 1 мес, курс лечения — 12 мес (базисная терапия ІБС дополнялась приемом Милдроната 1000 мг в сутки (по 500 мг 2 раза) (n=137) либо плацебо (n=141) 2 р/сут). В состав базисной терапии входили β-блокатор, ацетилсалициловая кислота, статин, ингибитор АПФ либо блокатор рецепторов ангиотензина. Эффективность лечения оценивали на основании показателей велоэргометрии и данных отражавшего динамику симптомов опросника, который пациенты заполняли самостоятельно.

В качестве первичной точки использовалась динамика продолжительности выполнения ФН при проведении велоэргометрии: после терапии длительностью 12 мес в группе приема Милдроната наблюдалось ее увеличение на 10% по сравнению с исходным

Схема терапии	Среднее, с	p (М/П)
Милдронат 50 мг 2 р/сут	-2,12	0,478
Милдронат 150 мг 2 р/сут	11,48	0,249
Милдронат 500 мг 2 р/сут	35,18	0,002
Милдронат 1500 мг 2 р/сут	28,08	0,045
Плацебо	-7,10	

показателем и на 13% в сравнении с плацебо (p=0,009), тогда как на фоне использования плацебо значимые изменения не зарегистрированы (55,08±18,01 с и 0,79±68,21 соответственно; p<0,001). На момент завершения исследования схема терапии с применением Милдроната продемонстрировала преимущества по сравнению с таковой с включением плацебо и в отношении всех вторичных точек: максимальной достигнутой нагрузки (+8,3 Вт; p=0,008; показатель максимальной достигнутой ФН пациентами из группы приема Милдроната увеличился на 6,7%, различие в сравнении с группой плацебо составило 8,3%); длительности выполнения ФН до отклонения сегмента ST не менее чем на 1 мм (увеличение в группе Милдроната по сравнению с исходным показателем составило 13,6%, по сравнению с соответствующим параметром в группе плацебо — 13,9%; p=0,01); времени выполнения ФН до возникновения приступа стенокардии (увеличение на 6,5 и 10,6% в сравнении с исходным и показателем в группе приема плацебо соответственно; p=0,044).

Большинство нежелательных явлений имели легкую (n=607) или среднюю степень выраженности (n=133).

В исследованиях МІЛСС І и МІЛСС ІІ было подтверждено, что использование Милдроната в дозе 1000 мг в сутки способствует повышению толерантности больных к ФН, увеличению уровня максимально достигнутой ФН, продолжительности выполнения ФН до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, улучшению качества жизни пациентов с ІБС.

Анализ профиля безопасности терапии с применением Милдроната позволяет сделать вывод о его хорошей переносимости (в том числе и при длительном использовании): статистически значимых различий параметров безопасности в сравнении с плацебо не зарегистрировано.

Данные, полученные в испытании МІЛСС ІІ, расширили существующую доказательную базу и продемонстрировали весомые преимущества использования Милдроната как корректора метаболізму.

Об исследовании МІ&СІ

Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование ІІ фазы МІ&СІ (62 пациента (завершили испытание 57 участников) с болезнью периферических артерий (БПА) и перемежающейся хромотой как фактором, лимитирующим ФН) длилось 33 недели:

• 5 нед — вводный период (включая рандомизацию);

• 24 нед — курс оцениваемой терапии (базисная терапия БПА, дополненная Милдронатом 500 мг 2 р/сут или плацебо);

• 4 нед — прием базисной терапии.

Эффективность лечения оценивали с помощью тредмил-теста по стандартному протоколу с постоянной скоростью ходьбы по беговой дорожке (3,2 км/ч) и ступенчатым приростом наклона (увеличение на 2% каждые 2 мин); критериями прекращения теста служило появление перемежающейся хромоты.

По мере продолжения лечения в обеих группах абсолютное расстояние до появления симптомов увеличивалось, однако приросты дистанции на различных этапах испытания были более значимы у пациентов, получавших Милдронат. Было также выявлено, что прием этого препарата ассоциируется с посттерапевтическим эффектом: в течение месяца после завершения испытания различия в дистанции до возникновения перемежающейся хромоты между группами сохранялись (наблюдались положительная динамика в группе получавших Милдронат и ухудшение в группе плацебо).

Включение Милдроната в состав комплексной терапии способствовало повышению толерантности к ФН и улучшению качества жизни пациентов с БПА, что позволяет рекомендовать использование препарата у больных указанной патологией.

В заключение профессор В. Дзерве подвел итоги:

Результаты проспективных, рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований с параллельными группами, продолжительностью 12 недель (MILSS I), 6 мес (MI&CI) и 12 месяцев (MILSS II) подтверждают и значительно дополняют наши представления о Милдронате как о корректоре метаболізму, способствующем:

- повышению толерантности к ФН;
- улучшению качества жизни у больных с ІБС и БПА, а также подтверждают:
- безопасность длительного применения Милдроната;
- максимальную эффективность Милдроната при использовании в дозе 1000 мг в сутки.

Также профессор В. Дзерве отметил, что указанные исследования, проведенные с оригинальным препаратом Милдронат, и их результаты имеют I уровень доказательств (I уровень доказательств имеют данные, полученные в ходе метаанализов, систематических обзоров, хорошо разработанных рандомизированных контролируемых клинических исследований).

Подготовила **Ольга Радучич**



Grindex

МІДРОНАТ®

Оригінальний препарат мельдонія

Надійний захист клітини від загибелі в умовах ішемії*

• Доведена ефективна добова доза 1 г**

Склад. Милдронат: діюча речовина Melidonium; 5 мг розчину (1 ампула) містить мельдонію 0,5 г. Милдронат GX: діюча речовина: мельдонію фосфат; 1 таблетка містить мельдонію фосфату (в перерахунок на мельдонію) 500 мг. ЛІКАРСЬКІ ВЛАСТИВОСТІ. Аналіз гамма-бутиробетайну, прініну, гамма-бутиробетайну (доксиаміну), зміжку синтезу карбітилу і транспорт доцеліацетилхолинних жирних кислот через оболонку клітин, перешкоджає накопиченню у клітинних астенічних формі меканічних жирних кислот — похідних ацетилацетилхолин і ацетилацетилхолин А, попереджує їх патологічний вплив. В умовах ішемії відновлює рівновагу процесів доставки кисню і його споживання у клітинах, збільшує порінок транспорту ІФР, сприяє з'яву актиону гліколізу, що перебігає без надмірного споживання кисню. У випадку гострого ішемічного ураження міокарда сприяє створенню енергетичної зони, виворачує реабілітаційний період. При СН підвищує швидкість міокарда, збільшує толерантність до фізичного навантаження, збільшує частоту нападі стенокардії. При гострій ішемічній коронарній недостатності сприяє поліпшенню циркуляції крові у великій лівій, правій перерозподілу крові на користь ішемізованої ділянки. Ефективний у випадку васкуларної і дистрофічної патології очного дна. Характерен є також вплив на ЦНС, зручний функціональний порінок симпатичної і парасимпатичної нервової системи в алкоголі та в період абстиненції. ПОКАЗАННЯ. У комплексній терапії ішемічної хвороби серця (стенокардії, інфаркту міокарда), коронарної артерії невідстатності (дисциплінована кардіологія); гострі ішемічні порушення мозкового кровообігу (висока інтенсивність, високотемпературні ішемічні атаки); ішемічний інсульт; ішемічний ураження у стані рівної етиології, тривалої центральній вені стенозії та ІІ ступ., ретроградної різної етиології (диабетична, гіпертонічна); захворювання периферичних артерій; зміжжання працездатності, фізичне перенавантаження; синдром абстиненції при тривалому алкоголізмі (у комбінації зі специфічною терапією алкоголізму). ПОСРАН ДІ. Рідко — шкідливий свербіж, діарея, тахікардія, м'язовий, м'язовий, зм'якшення АТ.

** Інструкція для медичного заступника.

** Vlahos Steven et al. Partial inhibition of fatty acid oxidation increases the exercise tolerance of patients with peripheral arterial disease: the MILDONATE Study // Seminars in Cardiovascular Medicine. — 2011. — 12. — 3.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичних і фармацевтичних фахівців.

ТОВ «ГРИНДЕКС» АГЕНСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Котельницька, 1, оф. 97. Виробник: АТ «ГРИНДЕКС», Латвія, вул. Крустпілс, 53, LV-105. Відпускається за рецептом. Для отримання детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного заступника.

PRC PHARMA