

## Мельдоний: эффективные точки применения

Верткин А. Л., Ховасова Н. О., Пшеничникова В. В., Алексеев М. А., Абдулаева А. У.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва, Россия

В статье рассмотрены вопросы гипоксии и ишемии клетки в качестве универсальных патогенетических процессов развития заболевания, что предполагает проведение, как этиотропной, так и патогенетической терапии. К последней относятся препараты, входящие в группу, так называемых, корректоров метаболизма. Одним из ведущих корректоров метаболизма в настоящее время является препарат Милдронат. Эффективность его применения в различных клинических ситуациях обсуждается в настоящей статье и доказы-

вается собственными данными, полученными в ряде исследований.

**Ключевые слова:** тканевая гипоксия, нарушение метаболизма, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, корректоры метаболизма, Милдронат.

Поступила 06/03–2013

Принята к публикации 06/03–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 94–97

### Meldonium: effective action points

Vertkin A. L., Khovasova N. O., Pshenichnikova V. V., Alekseev M. A., Abdullaeva A. U.

A. I. Evdokimov Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

The paper is focused on hypoxia and cell ischemia as universal pathogenetic mechanisms of disease development, which can be addressed by both etiotropic and pathogenetic therapy. The latter is represented by the so-called metabolic correctors. At present, one of the most widely used metabolic correctors is mildronate. The authors discuss the effectiveness of mildronate in various clinical situations and also present the relevant original findings.

**Key words:** tissue hypoxia, metabolic disturbances, coronary heart disease, chronic heart failure, metabolic correctors, mildronate.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 94–97

В основе патогенеза каждого заболевания лежит тот или иной типичный патологический процесс: гипоксия, нарушение кровообращения, интоксикация, нейротрофические расстройства и др.

Гипоксия (снижение содержания кислорода в тканях) — патологическое состояние, обусловленное тем, что поступление кислорода к тканям или способность тканей использовать кислород оказывается ниже, чем их потребность в нем. По классификации И. Р. Петрова выделяют 6 основных типов гипоксии:

- Экзогенная, вследствие уменьшения парциального давления кислорода в крови,
- Респираторная, вследствие недостаточного поступления кислорода из атмосферного воздуха в кровь,
- Циркуляторная, вследствие недостаточности функции сердца и сосудистого тонуса, приводящих к снижению количества крови, притекающей к тканям в единицу времени,
- Гемическая, вследствие снижения уровня гемоглобина (Hb), способного присоединить кислород,
- Тканевая, вследствие нарушения процессов биологического окисления, связанного с изменениями активности дыхательных ферментов из-за чего ткани не могут использовать кислород, содержащийся в крови,
- Смешанная.

Известно, что наиболее чувствительны к кислородной недостаточности центральная нервная система (ЦНС), миокард, почки. При острой гипоксии больше страдает функция высших отделов ЦНС, а при хронической — функция сердечно-сосудистой системы, дыхания, системы крови.

Лечение гипоксии предполагает 2 направления: этиотропное — устранение причины гипоксии и патогенетическое — устранение нарушений метаболизма, вызванных нехваткой кислорода.

В течение длительного времени велись поиски лекарственных препаратов (ЛП), которые могли бы предотвратить отрицательное действие гипоксии на клетки — цитопротекторов. В 1961 г был запатентован триметазидин как антиокислитель с клинически значимой эффективностью. Позднее в Латвии был синтезирован и изучен в клинических испытаниях корректор метаболизма второго поколения — Милдронат.

Коррекция метаболизма — это введение в организм химических веществ, которые сами не являются субстратами, но корректируют отдельные метаболические процессы. «Идеальный» метаболический препарат должен препятствовать накоплению в клетках недоокисленных жирных кислот (ЖК) и тем самым предотвращать повреждение клеточных мембран, усиливать поступление пирувата в клетки, либо его образование из лактата путем активации гликолиза, предотвращать окислительный стресс (ОС), инактивируя активные формы кислорода

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (495) 611–05–60

E-mail: kafedrakf@mail.ru

[Верткин А. Л.\* — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Ховасова Н. О. — к. м. н., доцент, Пшеничникова В. В. — к. м. н., заведующая отделением неврологии ГКБ № 81, Алексеев М. А. — зав. отделением неврологии, Абдулаева А. У. — ассистент].

(АФК). В наибольшей степени этим требованиям отвечает метаболический препарат мельдоний (Милдронат) [1]. Милдронат принадлежит к классу, так называемых, цитопротекторов — антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Он является конкурентным ингибитором фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы, который катализирует процесс превращения гамма-бутиробетаина в карнитин [1]. Милдронат ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника гамма-бутиробетаина. Карнитин способствует проникновению ЖК в клетку, где происходит процесс их  $\beta$ -окисления. В условиях достаточного поступления кислорода из ЖК, поступивших в митохондрии, образуются макроэргические соединения в виде аденозинтрифосфата (АТФ). Под влиянием Милдроната в тканях увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина и снижается концентрация карнитина, в результате меньше длинноцепочечных (ДЦ) ЖК поступает в митохондрии. Другие парциальные ингибиторы окисления ЖК не способны предотвратить накопление в митохондриях активированных форм ДЦ ЖК — ацил-КоА и ацилкарнитина, а также вредное влияние этих метаболитов на транспорт АТФ и клеточные мембраны [1]. Процессы окисления ЖК и глюкозы связаны между собой и находятся в реципрокной зависимости, если подавляется окисление ЖК, увеличивается потребление глюкозы. В условиях недостатка кислорода клетке выгоднее использовать окисление глюкозы, чем ЖК, т.к. для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода. Таким образом, Милдронат, частично замедляя транспорт ЖК, уменьшает их окисление, в результате чего уменьшается потребность клетки в кислороде. Препарат предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ (ацилкарнитин и ацил-КоА) и вызванные ими повреждения клеток. Уменьшение скорости окисления ЖК включает альтернативную систему производства энергии — окисление глюкозы, которая на 12% эффективнее использует кислород для синтеза АТФ. И этот механизм также определяет цитопротективное действие Милдроната на ишемизированные клетки [1]. Милдронат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, т.к. система пируватдегидрогеназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы. Милдронат восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки [3]. Сложные эфиры Милдроната и гамма-бутиробетаина являются структуральными аналогами ацетилхолина. Милдронат, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы. В результате увеличивается синтез оксида азота (NO), что приводит к миорелаксации, улучшению микроциркуляции (МЦ) и эндотелиальной функции. Ацетилхолин является одним из важнейших нейротрансмиттеров не только в нейрому-скулярных и вегетативных синапсах, но и в межнейронных связях ЦНС. Воздействуя в качестве активатора на рецепторы ацетилхолина, Милдронат улучшает нейропластические свойства мозга, которые способны послужить основой для многих церебральных клинических эффектов. Препарат улучшает также мозговой кровоток [1].

Таким образом, механизм терапевтического и протективного действия Милдроната заключается в его воздействии на метаболические звенья энергетической цепи, что обеспечивает более полноценное функционирование клетки в условиях недостатка кислорода. Эти эффекты

достигаются путем снижения интенсивности окисления ЖК в условиях ишемии (экономия энергии), активации гликолиза для производства энергии, фармакологической тренировки (precondition, включение компенсаторных механизмов — тренировка через подавление синтеза карнитина), индукции биосинтеза NO, вазоактивных эффектов посредством снижения сопротивления периферических сосудов (ПСС). Основным отличием Милдроната от других лекарственных средств, применяемых для коррекции метаболизма, является наличие у Милдроната дополнительных лечебных эффектов, которые открывают широкие возможности для его назначения.

Существует несколько клинических ниш для возможного применения корректоров метаболизма и Милдроната в частности. Прежде всего, 4 такие ниши: ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хронические и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Ввиду системности атеросклероза — основного фактора развития ишемических нарушений, Милдронат идеально подходит для терапии коморбидных заболеваний и при оперативном лечении у хирургических больных.

Наиболее изучена клиническая эффективность Милдроната при ИБС, ХСН и хронической ишемии головного мозга. Более подробно остановимся на применении Милдроната при сердечно-сосудистой патологии, как «пусковым» процессе и первом «триггере» неблагополучия в сосудистом бассейне. ИБС характеризуется кратковременным уменьшением кровоснабжения и преходящими нарушениями метаболизма сердечной мышцы. В связи с чем применение корректоров метаболизма у пациентов с ИБС оправдано, т.к. Милдронат работает непосредственно в кардиомиоците (КМЦ), защищая его от гипоксии. По данным И.Я. Калвиныша, в здоровых КМЦ Милдронат осуществляет, так называемый, фармакологический тренинг, который заключается в подготовке клеток к возможному неблагоприятным условиям и активации экономичного пути производства энергии через окисление глюкозы. Таким образом, Милдронат оказывает эффект преколонизирования, который предупреждает развитие инфаркта миокарда (ИМ) в условиях ишемии миокарда.

Милдронат улучшает переносимость физических нагрузок (ФН) и качество жизни (КЖ) пациентов с ИБС [4]. Это подтверждают результаты исследований МИЛСС I (Эффективность МИЛдроната® при лечении Стабильной Стенокардии в комбинации со стандартной терапией) и МИЛСС II. Имеются данные об отчетливом улучшении состояния больных ИБС, осложненной СН и предотвращения возникновения желудочковых аритмий при курсовом применении Милдроната. Доказан антиангиальный эффект Милдроната, обусловленный способностью препарата стимулировать выработку NO эндотелием сосудов, что вызывает их вазодилатацию. Благодаря этому уменьшается частота приступов стенокардии и снижается потребность в нитратах. В исследованиях, проведенных в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, было доказано гиполипидемическое действие Милдроната; показано дополнительное снижение фракции атерогенных липидов холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 12% в течение 3 мес. терапии на дозе Милдроната 1 г/сут., относительно контрольной группы. Также был продемонстрирован прирост синтеза NO на 31% [4].

Оперативная активность и осложнения в послеоперационном периоде

Параметры	Основная группа (n=80)	Группа контроля (n=80)
Оперировано	58	50
Оперативная активность	72,5%*	62,5%*
Осложнения в послеоперационном периоде (всего), из них:	6 (10,3%) *	11 (22%) *
сердечно-сосудистые осложнения	3 (5,2%) *	6 (12%) *
ГК	1	2
пароксизмы мерцательной аритмии	1	3
ТЭЛА	0	2

Примечание: \*соответствует значению  $p < 0,05$ .

Все это позволяет судить о позитивном влиянии Милдроната на функцию эндотелия сосудов. Дополнительное снижение ХС ЛНП на 12% сравнимо с 4-кратным повышением дозы статинов, что может рассматриваться как существенное дополнение и помощь основной статинотерапии в улучшении показателей достижения целевых уровней липидов.

Российское кардиологическое общество (РКО) определяет ХСН как заболевание с комплексом характерных симптомов, которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей. Это приводит к функционированию клеток в условиях гипоксии и метаболического «голода». Учитывая универсальный механизм действия в отношении коррекции метаболизма в любой клетке, Милдронат оптимизирует метаболизм тканей в условиях гипоксии не только в миокарде, но и во всех органах, страдающих при ХСН. При добавлении Милдроната к стандартной терапии ХСН повышается толерантность к ФН (ТФН), снижается функциональный класс (ФК) ХСН [5].

Применение Милдроната совместно с антигипертензивными препаратами (АГП) позволяет более эффективно добиваться снижения уровня артериального давления (АД). По результатам двух исследований применение в терапии больных гипертонической болезнью (ГБ) Милдроната и эналаприла или лизиноприла способствует более быстрой нормализации процессов свободно-радикального окисления, коррекции эндотелиальной дисфункции (ЭД) и суточного профиля АД, улучшает морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ). Влияние сочетанной терапии Милдронатом и эналаприлом или лизиноприлом на состояние миокарда и внутрисердечную гемодинамику сохранялось в течение 2 мес. после отмены цитопротектора [6]. Таким образом, Милдронат усиливает действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), нитроглицерина, антагонистов кальция (АК), бета-адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) и других АГП, потенцирует действие сердечных гликозидов. Это позволяет, сохраняя органопротективные свойства препаратов, достигать целевых значений АД чаще и на меньших дозах препаратов основного лечения.

Вторая эффективная точка применения Милдроната — пациенты с коморбидной патологией. Современное понятие коморбидности определяет ее как сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. У пациентов с коморбидными заболеваниями растет тяжесть состояния и ухудшается прогноз. Сочетанные заболевания требуют назначения большого числа ЛП, что, соответственно, повышает

риски осложнений, связанных с полипрагмазией [7]. При анализе проспективных, популяционных исследований выявлено, что полиморбидность ассоциируется с увеличением риска смерти. При этом число хронических заболеваний увеличивается от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 — у пожилых [8]. По данным зарубежных исследователей наибольшее количество пациентов (40%) имеют  $\geq 5$  нозологий [9]. Пожилой возраст пациентов, наличие нескольких заболеваний у одного больного, системность поражения при многих заболеваниях: атеросклероз, сахарный диабет (СД), последствия курения и злоупотребления алкоголем — все это приводит к полиорганному поражению. Такая системность и полиорганность требует универсального ЛП, помогающего любой клетке в больном организме функционировать в привычном режиме. И это нас заставляет обратиться к Милдронату, как препарату выбора для лечения пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем.

Ежегодно увеличивается количество больных с хирургической патологией, а демографические сдвиги в сторону увеличения числа лиц пожилого возраста отразились на возрастном составе пациентов хирургического профиля. При этом хирурги все чаще оказываются в положении, когда выбор хирургического пособия, его объем и даже исход операции зависят не от хирургического навыка и собственно хирургического заболевания, но от общетерапевтического статуса пациента, который определяет ближайший и отдаленный прогноз больных. В отделениях хирургического профиля на долю коморбидности сегодня приходится  $>50\%$  случаев. С другой стороны, эти пациенты переживают операционный стресс — состояние полифункциональных изменений, возникающих в организме больного под влиянием агрессивных факторов оперативного вмешательства. При этом меняются функции систем жизнеобеспечения, иммунитета и метаболизма. В отсутствие антистрессовой защиты такие изменения становятся опасными. Во время оперативного вмешательства, особенно в условиях гиповолемии и гипоксии, происходит мощная активация процессов перекисного окисления, возникает гипоксия тканей и органов с генерализованными расстройствами МЦ и метаболизма. Наркоз также обуславливает развитие гипоксии в клетках и тканях. Таким образом, операция проводится в условиях измененного метаболизма и гипоксии. А это именно те патофизиологические процессы, на которые действует Милдронат. Препарат способен активировать гены, отвечающие за защиту организма от стресса. Активация же «антистрессорных» генов, способность производить дополнительное количество макроэргических соединений увеличивают работоспособность,

позволяют организму легче справляться с повышенными нагрузками. Благодаря подобному механизму действия Милдронат является перспективным препаратом для периоперационного использования. Благоприятное действие Милдроната на течение послеоперационного периода при вмешательствах на открытом сердце или головном мозге не вызывает сомнения. Оно особенно четко проявляется в тех случаях, когда его применение начато за 2–3 сут. до операции и продолжено после нее.

Собственные данные показывают, что добавление Милдроната к комплексной предоперационной подготовке позволяет увеличить оперативную активность, преимущественно за счет проведения операции в отсроченном порядке у пациентов с высоким риском осложнений, обусловленных коморбидным фоном. У пациентов, получающих Милдронат в предоперационном и послеоперационном периодах, частота осложнений — гипертонический криз (ГК), дестабилизация ИБС, пароксизмы мерцательной аритмии, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), оказалась меньше, чем в группе сравнения (таблица 1).

Также уменьшилась длительность пребывания пациентов в хирургическом стационаре, как за счет сокращения предоперационного периода с 3,6 до 2,8 сут., так и послеоперационного с 8 до 7,4 сут. Учитывая, что пациенты для плановой

операции должны поступать в хирургический стационар в стабильном состоянии с компенсированной соматической патологией, предоперационная подготовка пациентов с коморбидной патологией ложится на терапевтов амбулаторного звена, и, в частности, на врачей дневных стационаров. Наличие Милдроната в двух лекарственных формах (капсулы и раствор для инъекций) обеспечивает удобство для применения его в дневном стационаре, а также преемственность между амбулаторным и стационарным этапами подготовки пациента к оперативному лечению. Традиционно, применение Милдроната происходит по схеме: по 5 мл раствора 1 раз в сут. в течение 10 сут. с дальнейшим переходом на прием *per os* по 500 мг 2 раза в сут. 30 сут. Для этого достаточно 1 упаковки ампул и капсул по 500 мг. В ряде исследований была показана наибольшая эффективность лечения, когда Милдронат назначали длительно, в течение 1 года.

Таким образом, Милдронат в амбулаторной практике применяется как препарат с полимодальным действием, и показан при изолированной и сочетанной патологиях сердечно-сосудистой системы ишемического генеза — ИБС, ХСН, НМК. В условиях стационара применение Милдроната в комплексной терапии помогает сокращению сроков пребывания больного и улучшает его прогноз.

## Литература

1. Kalvin'sh IJa. Mildronat: mechanism of action and prospects for its application. Riga: Grindeks 2002; 112 p. Russian (Калвинш И.Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. Рига: Гриндекс 2002; 112 с).
2. Eastaugh J, Calvert M., Freemantle N. Ighlighting the need for better patient care instable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Fam Pract* 2005; 22 (1): 43–50.
3. Dambrova M, Dajja D, Liepin'sh Je, et al. Biochemical mechanisms of action of mildronat in ischemic stress. *Vrachebnoe delo* 2004; 2: 68–74. Russian (Дамброва М., Дайя Д., Лиепинш Э. и др. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса. *Врачебное дело* 2004; 2: 68–74).
4. Makolkin VI, Osadchij KK. The role of myocardial cyto-protection in optimizing the treatment of coronary heart disease. *Cons Med* 2004; 5: 304–7. Russian (Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопротекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца. *Cons Med* 2004; 5: 304–7).
5. Stacenko ME, Belenkova SV, Sporova OE, et al. The effectiveness of the treatment of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes in early post infarction period. *Biomedicina* 2006; 3: 67–9. Russian (Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е. и др. Эффективность лечения хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом типа 2 в раннем постинфарктном периоде. *Биомедицина* 2006; 3: 67–9).
6. Hlebodarov FE, Mihin VP. The role of cyto-protectors in the treatment of patients with arterial hypertension in the face of enalapril therapy. *Russian journal of cardiology* 2009; 5: 1–5. Russian (Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертонией на фоне терапии эналаприлом. *Российский кардиологический журнал* 2009; 5: 1–5).
7. Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, et al. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56 (3): 221–9.
8. Fortin M, Bravo G, Hudon C, et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005; 3: 223–8.
9. Chronic diseases and associated risk factors in Australia: Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). <http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/10319.c>