

«Лечить не болезнь, но больного»: Милдронат как средство комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии

Гордеев И. Г., Таратухин Е. О.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Москва, Россия

Статья посвящена эффектам препарата Милдронат, выходящим за пределы только цитопротекторной активности. Акцент сделан на свежих данных оригинальных исследований, показавших влияние препарата на состояние сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы в условиях ишемии. Приводится информация о новейших лабораторных исследованиях, открывающих новые перспективы применения препарата.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, когнитивные функции, эндотелиальная функция, липидный спектр, стенокардия напряжения.

Поступила 03/06–2013

Принята к публикации 07/06–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (3): 95-98

"Treat the patient, rather than the disease": mildronate as a component of complex cardiovascular therapy

Gordeev I. G., Taratukhin E. O.

N. I. Pirogov Russian National Medical Research University

The paper focuses on cytoprotective and additional effects of mildronate. The emphasis is on the latest original research evidence on mildronate effects in the settings of cardiovascular and cerebral ischemia. The authors also describe the latest laboratory data on the new therapeutic potential of mildronate.

Key words: ischemia, reperfusion, cognitive function, endothelial function, lipid profile, effort angina.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (3): 95-98

Как свидетельствуют данные статистики здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания в странах Запада по-прежнему остаются основной причиной смертности и стойкой потери трудоспособности [1]. Не менее драматична ситуация и в России [2]. Поражения артериального русла связаны в подавляющем большинстве случаев с атеросклерозом и приводят к развитию хронических и острых ишемических событий. В клинической практике обычно выделяется ведущий синдром, связанный с нозологической единицей, на борьбу с которым направляются основные силы врача. При поражении артерий сердца это кардиологическая патология, а при поражении системы внутренней сонной артерии — неврологическая. Важно помнить, что сердечно-сосудистая система у пациента едина, и любой врач на своём опыте может показать, что практически никогда то или иное заболевание не бывает изолированным. А это значит, что всегда необходимо проводить комплексную терапию, направленную на нивелирование максимального числа патологических процессов в различных сосудистых бассейнах.

В борьбе с ишемической патологией важную роль продолжают играть цитопротективные средства. Оптимизация метаболизма в условиях недостаточного кровоснабжения ткани является одним из легко доступных путей улучшения состояния и самочувствия пациента, предотвращения ремоделирования страдающей ткани и органа. В первую очередь, это относится к миокарду и к ткани головного мозга. Изменение структуры потребления энергетических субстратов в сторону ограничения потребления жирных кислот является уже доказавшим эффективность и перспективность составляющей антиишемического эффекта. Смещение энергетического

метаболизма в сторону окисления глюкозы позволяет снизить потребность клеток в кислороде, а значит, уменьшить их повреждение в условиях его нехватки. Это достигается, в частности, изменением синтеза и концентрации L-карнитина и γ -бутиробетаина [3–5].

Несмотря на явную значимость и эффективность цитопротекции, препаратов, способных ее обеспечить присутствует на рынке совсем немного. К тому же, они имеют разные профили безопасности. В 2011 г были получены данные о развитии синдрома Паркинсона на фоне приёма триметазидина и, согласно финальному анализу данных эффективности и безопасности триметазидин-содержащих лекарственных препаратов в 2012 г, был сделан вывод о том, что польза при применении данного препарата превышает риск развития двигательных нарушений только при его применении у пациентов со стенокардией в качестве дополнительной терапии при недостаточном терапевтическом эффекте базисной терапии, или непереносимости других антиангинальных лекарственных средств [6].

Цитопротекторным препаратом, доказавшим в целом ряде крупных исследований свою эффективность, обладающим благоприятным профилем безопасности является Милдронат (мельдоний) (Гриндекс, Латвия; Фармстандарт, Россия).

В исследовании Агеева Ф. Т. и соавт. (2013) было показано, что приём Милдроната три летних месяца в дозе 500 мг/сут. лицами 38–75 лет с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений достоверно приводил к снижению систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, повышению уровня натрия (теряемого в жару) и постепенному росту качества жизни, — параметрам,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: cardio03@list.ru

[Гордеев И. Г. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 л/ф, Таратухин Е. О. — к. м. н., ассистент кафедры].

соответствующим адаптивным реакциям здоровых людей. Авторы рекомендуют использовать Милдронат в качестве адаптогена во время летней жары [7]. Однако основная группа показаний Милдроната — сердечно-сосудистые заболевания.

Целый ряд исследований демонстрирует преимущества данного препарата при стенокардии напряжения, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сопутствующей патологии. Важнейшими исследованиями сердечно-сосудистых эффектов Милдроната при кардиальной ишемии были MILSS I и MILSS II, посвящённые оценке эффективности и безопасности Милдроната в комплексной терапии стенокардии напряжения. Дзерве В.Я. и соавт. (2011) от рабочей группы исследования сообщается, что на фоне приема препарата 1000 мг/сут. повышение толерантности к физической нагрузке в форме общей длительности велоэргометрической пробы было наиболее выраженным и достоверным ($35,18 \pm 53,29$ с, $p=0,002$). Дальнейшее повышение дозы подобных результатов не показало [17].

Воронков Л.Г. и соавт. (2008) сообщают об улучшении функции эндотелия больных с ХСН при применении Милдроната. Больным и группе контроля была проведена манжеточная проба плечевой артерии после применения инфузии Милдроната. Показано, что, хотя в группе здоровых добровольцев прирост диаметра артерии и был несколько выше по сравнению с больными, непосредственный положительный эффект препарата в сравнении с плацебо оказался достоверным. Увеличение диаметра составило $5,8 \pm 0,9\%$ мм ($p<0,001$) [18].

Дзерве В.Я. и соавт. (2011) исследовали эффекты Милдроната у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и атеросклерозом периферических артерий. В пробе с дозированной физической нагрузкой (велоэргометрия и тредмил-тест) было выявлено значительное увеличение, как продолжительности нагрузки, так и максимального в ней усилия. Благоприятное влияние сохранялось также через месяц после прекращения терапии [19].

Стаценко М.Е. и соавт. (2013) сообщается о возможности коррекции астенических расстройств в пожилом возрасте при сопутствующей артериальной гипертензии (АГ). В исследовании 180 пациентов старше 65 лет проводился 12-месячный плацебо-контролируемый приём Милдроната. В группах Милдроната произошло достоверное уменьшение доли пациентов с общей астенией (на 60,0–70,5%, $p<0,05$), а также со сниженной мотивацией и активностью. В группе плацебо показатели не изменились, а доля больных с психической астенией выросла на 45,4% ($p<0,05$). Авторы делают вывод, что Милдронат (мельдоний) в составе комплексной терапии АГ способен уменьшать проявления вторичного соматогенного астенического синдрома [20]. Гордеевым И.Г. и соавт. (2009) в исследовании реперфузионного синдрома при реваскуляризации сердца показано, что применение Милдроната в периоперационном периоде способствует улучшению общей и локальной сократимости миокарда ещё до проведения вмешательства, а также уменьшает степень послеоперационной дисфункции левого желудочка, вызываемой реперфузионным повреждением. В исследование входили как пациенты, подвергнувшиеся чрескожному вмешательству, так и шунтированию в условиях искусственного кровообращения [5].

Другой точкой приложения антиишемического эффекта Милдроната является цереброваскулярная болезнь. Недогада С.В. и соавт. (2012) сообщают о влиянии препарата на когнитивную функцию пожилых больных с АГ. На фоне терапии различными дозами Милдроната и в группе плацебо

в течение 52 недель больным предлагались тесты MMSE (Mini-Mental State Examination), Шульте, Рейтена и другие, позволяющие оценить когнитивную функцию. Было показано, что по сравнению с плацебо в группах лечения достоверно сохранялась когнитивно-мнестическая функция, что проявлялось повышением среднего балла опросников и уменьшением времени для работы с ними. В группе контроля, напротив, показатели ухудшались [21]. Максимовой М.Ю. и соавт. (2013) проведено исследование Милдроната при остром нарушении мозгового кровообращения вследствие кардиогенной эмболии. Применялся препарат в дополнение к стандартной терапии. Группы лечения и контроля были равны и составляли по 30 пациентов. Оценка проводилась по шкалам NIHSS (шкала Национального института здоровья), Рэнкина, индексу Бартела. Результаты свидетельствуют о меньшей степени выражения неврологических нарушений и инвалидизации в группе Милдроната, проявившейся уже к концу периода его внутривенного введения. Спустя 11 недель у всех больных отмечалась более высокая степень восстановления корковых функций — памяти, концентрации, речи. В группе же контроля положительный клинический эффект был достигнут в 30% случаев, и только у 15% он был оценен как хороший. Кроме того, отмечено положительное влияние Милдроната на степень перекисного окисления липидов. По данным компьютерной томографии изменения перфузии в обеих группах не были значительными. Тем не менее, после курса лечения Милдронатом увеличилась средне-полушарная относительная корковая перфузия в поражённом полушарии [3].

Михин В.П. и соавт. (2010) сообщают о влиянии Милдроната на эффективность гипотензивной терапии. В исследовании сравнения с триметазидином на фоне терапии эналаприлом (с титрацией дозы до достижения целевого давления) показано достоверное увеличение вазодилатирующей функции эндотелия, более выраженное сокращение толщины комплекса интима-медиа (16,2% в группе Милдроната и 9,7% — триметазидина). Применение Милдроната усиливало гипотензивный эффект эналаприла, позволяя быстрее и меньшими дозами достичь целевых значений, а также лучше, чем в монотерапии эналаприлом, стабилизировать суточный профиль артериального давления [22].

Важно отметить результаты Сергиенко И.В. и соавт. (2007), выявивших, что терапия Милдронатом способствует нормализации липидного профиля плазмы крови при ИБС. В исследование было включено 60 пациентов со стенокардией напряжения II–IV функциональных классов. Спустя 3 месяца терапии обнаружено достоверное снижение уровня холестерина ЛПНП (исходно $3,06 \pm 1,32$, на фоне терапии $2,7 \pm 1,0$ ммоль/л, $p<0,05$), а также уменьшение уровня С-реактивного белка (с 1,5 до 1,0 мг/л, $p<0,01$). Выявлено повышение в сыворотке крови оксида азота (NO) с $33,5 \pm 10,0$ до $44,1 \pm 32,3$ мкмоль/л ($p<0,05$). Эти данные подтверждают плейотропность позитивного эффекта Милдроната на состояние сердечно-сосудистой системы [23]. Толстов С.Н. и соавт. (2012) показали, что Милдронат оказывает схожее с заместительной гормональной терапией влияние на метаболические и структурно-функциональные нарушения в период постменопаузы у женщин. Положительный эффект касался состояния липидного профиля (снижение уровня триглицеридов с $2,3 \pm 0,3$ до $1,9 \pm 0,5$ ммоль/л, $p<0,01$; отношения триглицериды/ЛПВП с $2,0 \pm 0,5$ до $1,52 \pm 0,6$, $p<0,05$), снижения артериального давления и его суточной вариабельности, улучшения антиагрегационного эффекта сосудистой стенки. На фоне терапии Милдронатом уменьшились показатели жёсткости

сосудистой стенки, улучшилась эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии [24].

Учитывая специфику течения заболеваний у пациентов терапевтического профиля, чаще всего имеется коморбидность 3–4 нозологий, требующих назначения ряда направленных на различные участки патогенеза лекарственных средств. Это ведёт к полипрагмазии, что, в свою очередь, сказывается на частоте побочных эффектов и на приверженности пациентов к лечению [8]. Снижение комплаенса усугубляется ещё и тем, что часто сердечно-сосудистая патология протекает бессимптомно, не вызывая беспокойства, и у некоторых лиц может появляться недоумение от большого количества прописанных препаратов. В широкой практике всегда следует стремиться уменьшить количество таблеток, назначаемых пациенту, что способствует повышению комплаенса: так, в ряде исследований показано, что подобное влияние проявляется уже при объединении двух препаратов в форму одной комбинированной таблетки. В мета-анализах Gupta и соавт. (2010) и Messerli и соавт. (2008) однозначно показано, что применение комбинированной формы гипотензивного средства достоверно уменьшало частоту пропуска доз, и как результат, вело к более полному контролю за артериальным давлением [9, 10]. Ещё более важно, если сам препарат обладает плеiotропным положительным действием. В этом случае, приём меньшего количества таблеток даёт возможность комплексного воздействия и позволяет снизить вероятность побочных эффектов.

Довольно интересные данные были продемонстрированы в экспериментальных исследованиях Милдроната. Несмотря на уже достаточно хорошую изученность, попытки выявить новые свойства этого препарата продолжают. Vilskerits и соавт. (2013) сообщается об улучшении функции эндотелия в условиях гипергликемии под влиянием более высокой концентрации γ -бутиробетина, индуцированной Милдронатом [11]. Влияние на диабетическую полинейропатию отмечалось также Sokolovska и соавт. (2011). Авторами

в модели сахарного диабета у крыс в течение 6 недель применения Милдроната показан достоверный эффект по предотвращению нейропатической боли, а также общее снижение средней концентрации глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина [15]. Klusa и соавт. (2013) сообщают об улучшении функции центральной нервной системы, а именно, изменений гиппокампа, влияющих на обучаемость в эксперименте с применением Милдроната. Авторы отмечают, что этот препарат может быть полезен для улучшения когнитивной способности у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и деменцией [12]. Rumaks et al. (2012) изучено влияние препарата на реперфузионное повреждение клеток головного мозга. Ими показано, что неврологический статус в целом, мышечный тонус, степень дегенерации нейроцитов коры были лучше в группе животных, получившей премедикацию Милдронатом [13]. Наконец, Isaievs и соавт. (2011) продемонстрировано, что Милдронат не влияет на течение синдрома и болезни Паркинсона, а, напротив, способен улучшать гомеостаз нейроглиальных клеток [16].

Таким образом, применение Милдроната, являясь доказано безопасным, имеет целый ряд преимуществ, выходящих за пределы только цитопротекторного действия. В исследованиях на здоровых добровольцах, а также среди больных ИБС, ХСН, цереброваскулярной болезнью, АГ продемонстрировано, что приём Милдроната улучшает функцию эндотелия, состояние липидного профиля, предохраняет от реперфузионного повреждения, ускоряет восстановление функций миокарда и головного мозга после ишемических событий. Подобные плеiotропные эффекты, синергичные стандартной терапии, позволяют уменьшить дозы или даже количество применяемых препаратов, что благоприятно сказывается на приверженности лечению. А это значит, что в руках врача имеется надёжный и эффективный инструмент улучшения качества и увеличения продолжительности жизни своих пациентов.

Литература

- World Health Statistics 2013 (World Health Organization Report), pp.61–81 (URL: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2013/en/index.html — обращение 09.06.2013).
- Shalnova SA, Deev AD. Ischemic heart disease in Russia: prevalence and treatment: by the results of epidemiological trials. Ter Arkhiv, 2011; 1: 7–11. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространённость и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический архив. — 2011;1:7–11).
- Maksimova MYu, Fjodorova TN, Sharypova TN. Mildronate in stroke. Pharmateka, 2013; 9: 99–110. Russian: (Максимова М.Ю., Фёдорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Применение милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения. Фарматека, 2013; 9: 99–110).
- Liepinsh E, Konrade I, Skapare E, et al. Mildronate treatment alters γ -butyrobetaine and L-carnitine concentrations in healthy volunteers. J Pharm Pharmacol, 2011; 63 (9): 1195–201
- Gordeev IG, Luchinkina EE, Lyusov VA. Correcting of myocardial dysfunction in angina pectoris after coronary revascularization using cytoprotection by mildronate. Russ J Cardiol, 2009; 2 (76): 56–60. Russian (Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации на фоне приёма цитопротектора милдроната. Российский кардиологический журнал, 2009; 2 (76): 56–60).
- European Medicines Agency (EMA). (URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf — обращение 09.06.2013).
- Smirnova MD, Svirida ON, Vitsenja MV, et al. Usage of mildronate for adaptation of high-risk cardiovascular patients to extreme weather conditions (heat). Serdtse, 2013; 3 (71): 186–192. Russian (Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Виценя М.В. и соавт. Использование милдроната для улучшения адаптации больных со средним и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений к аномальным климатическим условиям (воздействию жары). Сердце, 2013; 3 (71): 186–192).
- Vjortkin AL, Rumjantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity: a review. Terapevt, 2009; 3: 29–35. Russian (Вёрткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность: обзор. Терапевт, 2009; 3: 29–35).
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety and Effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. Hypertension, 2010; 55: 399–407.
- Messerli FH. Review: fixed-dose drug combinations improve medication compliance compared with free-drug regimens. Evid Based Med, 2008; 13: 18–22.
- Vilskerits R, Zharkova-Malkova O, Mezhapuke R et al. Elevated vascular gamma-butyrobetaine levels attenuate the development of high glucose-induced endothelial dysfunction. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013; May 27 (Epub ahead of print, doi: 10.1111/1440-1681.12127).
- Klusa V, Muceniece R, Isaievs S et al. Mildronate enhances learning/memory and changes hippocampal protein expression in trained rats. Pharmacol Biochem Behav, 2013 May; 106:68–76.
- Rumaks J, Pupure J, Svirskis S et al. Search for stroke-protecting agents in endothelin-1-induced ischemic stroke model in rats. Medicina (Kaunas), 2012; 48 (10): 525–31.

14. Bruveris Z, Antane V, Misane I. Effects of meldonium on sexual performance, sperm motility, testes morphology and blood biochemical markers in boars. *Anim Reprod Sci.* 2013; 136 (4): 303–9.
15. Sokolovska J, Rumaks J, Karajeva N et al. The influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model (Russian). *Biomed Khim.* 2011; 57 (5): 490–500.
16. Isajevs S, Isajeva D, Beitnere U. Mildronate as a regulator of protein expression in a rat model of Parkinson's disease. *Medicina (Kaunas).* 2011; 47 (10): 552–9.
17. 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): 554–51.
18. Voronkov LG, Shkurat IA, Lutsak EA. Mildronat influence on endothelial-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure: double-blind crossed placebo trial. *Rational Pharmacotherapy.* 2008; 2: 38–40. Russian (Воронков Л. Г., Шкурят И. А., Луцак Е. А. Влияние милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрёстное исследование. *Рациональная фармакотерапия*, 2008; 2: 38–40).
19. Dzerve VJa, Pozdnjakov YuM. Dynamic of exercise tolerance in patients with coronary heart disease during long-term mildronate treatment. *Russ J Cardiol.* 2011; 1 (87): 49–55. Russian (Дзерве В. Я., Поздняков Ю. М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом. *Российский кардиологический журнал*, 2011; 1 (87): 49–55).
20. Statsenko ME, Nedogoda SV, Turkina SV, et al. Asthenia in older patients with arterial hypertension: correction by meldonium. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2013; 9 (1): 21–6. Russian (Стаценко М. Е., Недогода С. В., Туркина С. В. и соавт. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013; 9 (1): 21–6).
21. Nedogoda SV, Statsenko ME, Turkina SV et al. Influence of meldonium-based treatment on cognitive function in older patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012; 11 (5): 33–8. Russian (Недогода С. В., Стаценко М. Е., Туркина С. В. и соавт. Влияние терапии мельдонием на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012; 11 (5): 33–8).
22. Mikhin VP, Khlebodarov FE. The perspectives of mildronate therapy in cardiovascular pathology. *Russ J Cardiol.* 2010; 4 (84): 158–68. Russian (Михин В. П., Хлебодаров Ф. Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией. *Российский кардиологический журнал*, 2010; 4 (84): 158–68).
23. Sergienko IV, Kikharchuk VV, Gabrusenko SA, et al. Estimation of combination therapy with mildronate influence on lipid profile, inflammatory markers, and endothelial function in coronary heart disease. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2007; 3: 3–7. Russian (Сергиенко И. В., Кухарчук В. В., Габрусенко С. А. и соавт. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2007; 3: 3–7).
24. Tolstov SN, Mychka VB, Salov IA. Comparing the effectiveness of different approaches to correction of vessel wall function in postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012; 11 (4): 33–45. Russian (Толстов С. Н., Мычка В. Б., Салов И. А. Сравнительная эффективность различных подходов в коррекции нарушений структурно-функционального состояния сосудистой стенки у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012; 11 (4): 33–45).