

Милдронат®: механизмы действия и области применения

Проблема своевременной диагностики и медикаментозного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы – одна из актуальнейших в современной медицине, поскольку эти заболевания по-прежнему являются причиной высокого уровня смертности, существенного снижения качества жизни и инвалидизации пациентов. Несмотря на важность для благоприятного терапевтического исхода коррекции поведенческих факторов риска, в подавляющем большинстве случаев такой исход может обеспечить только эффективная лекарственная терапия.



Наш корреспондент побеседовала с руководителем отдела сердечной недостаточности ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины» (г. Киев), доктором медицинских наук, профессором Леонидом Георгиевичем Воронковым.

? Леонид Георгиевич, сегодня препарат Милдронат® (АО «Гриндекс», Латвия) известен каждому практикующему врачу. А когда он впервые появился в арсенале профильных специалистов?

– Первая публикация о лекарственном средстве Милдронат® (международное непатентованное название – мельдоний) появилась 30 лет назад – в 1987 г. Это лекарственное средство было создано группой исследователей Латвийского института органического синтеза, возглавляемой профессором И.Я. Калвиншем. Первоначально внимание ученых было сфокусировано на способности препарата защищать миокард от ишемического повреждения. Однако по мере дальнейшего изучения препарата были накоплены данные, позволяющие рассматривать его как фармакологический биорегулятор более широкого спектра действия, оказывающий терапевтические эффекты при целом ряде патологических состояний, относящихся к разным разделам медицины.

? Каким образом осуществляются эффекты препарата Милдронат®?

– Препарату присущ не имеющий аналогов бинарный механизм действия, в основе которого лежит угнетение синтеза карнитина – ключевого регулятора энергетического обмена клеток миокарда и скелетных мышц. Милдронат® конкурентно ингибирует активность фермента под названием γ -бутиробетаингидроксилаза (ГББГ), стимулирующего образование карнитина из γ -бутиробетаина (ГББ). Это приводит к подавлению биосинтеза карнитина, вследствие чего его концентрация в плазме крови и различных тканях организма снижается. Параллельным эффектом препарата является свойство уменьшать реабсорбцию карнитина в почках. Именно со снижением внутриклеточной концентрации карнитина связано защитное действие препарата Милдронат® по отношению к миокарду и скелетным мышцам, находящимся в условиях кислородного голодания и энергодиффицита. Милдронат® – единственный фармакологический препарат, блокирующий образование карнитина. Кроме того, сопутствующим эффектом блокады ГББГ является повышение в организме концентрации ГББ и стимуляция продуктами его метаболизма (этиловый и метиловый эфиры) активности эндотелиальной NO-синтазы – фермента, ответственного за синтез эндотелием молекул оксида азота (NO). В свою очередь, NO принадлежит ключевая роль в обеспечении нормальной функции эндотелия, заключающейся в антитромбогенной и антипролиферативной активности, а также адекватной вазодилатации.

? Таким образом, ключевым моментом в действии препарата Милдронат® является блокада биосинтеза карнитина. Какую роль это вещество играет в энергообмене миокарда?

– L-карнитин является природной субстанцией, по структуре родственной витаминам группы В. Впервые он был выделен из мышечной ткани В.С. Гулевичем и Р.П. Кринбергом в 1905 г. Карнитин поступает в организм с пищей, а также синтезируется в печени и почках из ГББ, а в дальнейшем транспортируется в другие органы. Физиологическая роль карнитина состоит в переносе длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) внутрь митохондрий, где они, подвергаясь окислению, служат источником энергии для мышечных клеток (Северин Е.С., 2004). Со временем выяснилось, что блокирование биосинтеза карнитина может оказывать лечебные эффекты.

? Как изменяется энергообмен миокарда при ишемии?

– Двумя основными источниками аденозинтрифосфата (АТФ) для миокарда являются ЖК и глюкоза. Хотя преимущественно энергообеспечение деятельности сердца осуществляется через ЖК, глюкоза требует для своего окисления меньше кислорода (Orie L.H., 2004). При несоответствии кровоснабжения миокарда его энергетическим потребностям интенсивное окисление ЖК становится энергетически/функционально нецелесообразным и опасным с точки зрения выживания кардиомиоцитов (КМЦ) (Liu Q. et al., 2002; Lopaschuk G. et al., 2010).

? В чем заключается терапевтическое влияние препарата на ишемизированный миокард?

В условиях кислородного голодания кардиомиоцитов (КМЦ) Милдронат® снижает концентрацию карнитина в миокарде и тем

самым ограничивает возможность его использования для транспорта длинноцепочечных ЖК в митохондрии, соответственно, предотвращая их накопление и повреждающее действие на митохондриальные структуры. В результате этого улучшается процесс биосинтеза энергии и устраняется чрезмерная выработка митохондриями свободных радикалов.

Таким образом, Милдронат® угнетает потенциально неблагоприятный путь энергообразования – окисление ЖК и одновременно активирует другой, биологически более приемлемый для ишемизированной клетки, – окисление глюкозы. Это защищает КМЦ и нормализует синтез АТФ, чему соответствует предупреждение каскада патогенных биохимических реакций, обуславливающих повреждение и функциональную несостоятельность КМЦ, находящихся в ишемизированной зоне (Kizimoto T. et al., 1996; Dambrova M. et al., 2002).

? Каким образом реализуется NO-зависимый механизм действия препарата Милдронат®?

– Блокада препаратом ГББГ ведет к увеличению концентрации ГББ, эфиры которого воздействуют на холинергические мускариновые рецепторы эндотелия. Это стимулирует синтез оксида азота, регулирующего кровоток, активность иммунных клеток, целостность и стабильность сосудистой стенки. Важно, что NO-стимулирующий эффект препарата Милдронат® проявляется в различных сосудистых бассейнах, т. е. является универсальным.

? Влияет ли Милдронат® на атерогенез?

– На данный момент в процессе экспериментальных исследований с участием животных установлено, что на фоне продолжительного приема препарата снижается размер атеросклеротических бляшек в аорте, а также наблюдается более низкая концентрация холестерина в тканях сосудов (Vilskerts R. et al., 2009; Окуневич И.В., Рыженков В.Е., 2002). Применение препарата Милдронат® ведет к снижению окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), являющемуся ключевым звеном атерогенеза (Stocker R., Kearney J.F., 2004). Это действие препарата было подтверждено в клинических исследованиях (Шабалин А.В. и соавт., 2006).

Еще больший интерес вызывает механизм антиатерогенного эффекта препарата Милдронат®, заключающийся в следующем: обмен четвертичных аминов, в т. ч. карнитина, завершается метаболизацией в кишечнике до триметиламина, а в дальнейшем – в печени до триметиламинооксида (ТМАО), обладающего мощным атерогенным действием. В свою очередь, ТМАО участвует в транспорте холестерина, ускоряя атерогенез. Доказано, что концентрация ТМАО в плазме крови коррелирует с риском сердечно-сосудистых событий (Wang Z. et al., 2014; Tang W. et al., 2013). Концентрация карнитина в плазме крови также прямо ассоциируется с риском кардиоваскулярных катастроф (Koeth R.A. et al., 2013). Милдронат® является средством, способствующим снижению концентрации ТМАО путем ингибирования синтеза его предшественника триметиламина кишечной микробиотой (Kuka J. et al., 2014). Существует возможность, что в будущем карнитинредуцирующая терапия с помощью препарата Милдронат® станет одной из основных стратегий торможения развития и прогрессирования атеросклероза.

? Современная медицина рассматривает эндотелий как отдельный орган, влияющий на работу сердечно-сосудистой системы. Как Милдронат® действует на функции эндотелия?

– Посредством каскада биохимических процессов Милдронат® стимулирует выработку эндотелием NO – ключевой молекулы вазодилатации. В клинических исследованиях было показано достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации под влиянием препарата у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), цереброваскулярными заболеваниями (Хлебодаров Ф.Е. и соавт., 2009; Dzerve V. et al., 2005; Воронков Л.Г. и соавт., 2015). Кроме того, NO тормозит пролиферацию и миграцию клеток, лежащие в основе формирования атеросклеротической бляшки, что дополнительно объясняет антиатерогенное действие препарата. В будущем необходимы исследования, в которых изучалось бы влияние препарата Милдронат® на прогрессирование коронарного и каротидного атеросклероза.

? Пациенты с ИБС с целью контроля состояния часто вынуждены принимать большое количество препаратов. Целесообразно ли добавлять к базисной терапии Милдронат®?

– Использование данного препарата в дополнение к стандартной фармакотерапии стабильной ИБС позволяет получить аддитивный эффект в отношении защиты миокарда от ишемического повреждения, чему у таких пациентов сопутствует повышение

порога возникновения стенокардии при физической нагрузке. Кроме того, вазодилаторный эффект препарата Милдронат® обеспечивает дополнительное преимущество – улучшение нарушенной перфузии, что было подтверждено при помощи сцинтиграфии миокарда у пациентов со стабильной стенокардией (Сергиенко И.В. и соавт., 2005).

? Проводились ли клинические исследования эффективности применения препарата Милдронат® при ИБС?

– За последние 25 лет была накоплена значительная база данных по поводу клинико-фармакодинамических эффектов этого препарата. Приведу результаты лишь двух важных исследований. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность приема препарата в дозе 500 мг 2 р/сут у 60 пациентов со стабильной стенокардией. После 6 нед лечения в группе основной терапии отмечалось достоверное возрастание времени выполнения нагрузочного теста по сравнению с группой плацебо ($p=0,02$), а также существенное снижение потребности в нитроглицерине (Кутишенко Н.П. и соавт., 2005).

В исследовании И.В. Сергиенко и соавт. (2005) у 30 пациентов со стабильной стенокардией к стандартной терапии был добавлен Милдронат® (1000 мг/сут). Спустя 6 нед авторы отметили статистически достоверное снижение количества ангинозных приступов в неделю (на 28%; $p=0,0001$), уменьшение потребности в приеме нитратов, увеличение времени до появления депрессии сегмента ST при проведении велоэргометрического теста наряду с ростом пороговой мощности выполняемой нагрузки. Это сопровождалось уменьшением глубины дефекта перфузии миокарда (согласно данным перфузионной сцинтиграфии).

? В большинстве исследований оценивается влияние препаратов на качество жизни больных. Существуют ли подобные данные в отношении препарата Милдронат®?

– Такие данные есть. Милдронат® достоверно улучшает качество жизни больных с ИБС по всем пяти шкалам Сизтлского опросника (Михно М.М. и соавт., 2014). Подобные результаты были получены и для пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

? Особая категория пациентов семейного врача – лица пожилого и престарелого возраста. Есть ли особенности применения препарата у этого контингента больных?

– Действие препарата Милдронат® у этой когорты больных изучалось особенно тщательно. А.В. Шабалин и соавт. (2006) считают, что подавление препаратом окисления ЛПНП обуславливает целесообразность назначения этого лекарственного средства пожилым пациентам.

? А насколько оправданно применение данного препарата у больных, перенесших реваскуляризацию?

– К сожалению, число таких пациентов растет, поэтому важность послеоперационной консервативной тактики их ведения повышается. Эта обязанность лежит прежде всего на врачах общей практики – семейной медицины. Обследование 149 пациентов со стабильной стенокардией, перенесших аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство, показало, что добавление препарата Милдронат® к стандартной терапии ведет к улучшению общей и локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ), а также меньшей выраженности его послеоперационной дисфункции, обусловленной эффектом реперфузии миокарда. Кроме того, у больных, принимавших Милдронат®, наблюдалось снижение содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов наряду с активацией ферментов антиоксидантной защиты (Гордеев И.Г. и соавт., 2009).

? Какова оптимальная доза препарата Милдронат®?

– В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы MILSS I с участием пациентов со стабильной терапией напряжения II-III функционального класса изучались 4 режима применения этого препарата: 50; 150; 500 и 1500 мг 2 р/сут. Результаты показали, что по окончании курса лечения продолжительность выполнения физической нагрузки статистически достоверно увеличилась только в группах приема препарата в дозах 500 и 1500 мг. Наибольший прирост этого показателя наблюдался в группе приема 500 мг 2 р/сут (в подгруппе пациентов старше 70 лет продолжительность выполнения тредмил-теста заметно увеличилась только в этой группе). Это позволило авторам исследования сделать вывод о целесообразности назначения препарата Милдронат® в дозе 500 мг 2 р/сут. (Dzerve V., 2011).

? Переносимость физических нагрузок – базисное понятие в оценке эффективности лечения ИБС. Существуют ли плацебо-контролируемые исследования этого аспекта действия препарата Милдронат®?

– Международное испытание MILSS II ($n=278$), длившееся 12 мес, сравнивало стандартную базисную терапию ИБС с аналогичной схемой лечения в сочетании с препаратом Милдронат® (500 мг 2 р/сут). В конце срока наблюдения в группе приема препарата наблюдалось достоверное увеличение продолжительности

выполнения нагрузки на 10% по сравнению с исходным показателем и на 13% – по сравнению с плацебо ($p=0,009$). Анализ длительности выполнения нагрузки до появления депрессии сегмента ST показал, что в группе приема препарата Милдронат® она возросла на 13,6% по сравнению с исходной; при этом разница с группой плацебо составила 13,9% ($p=0,01$). Достоверное преимущество препарата над плацебо было показано и в отношении достигнутой мощности нагрузки ($p=0,008$). Таким образом, Милдронат® является важным компонентом терапии ИБС, позволяющим значимо улучшить переносимость физических нагрузок.

? Назначается ли Милдронат® больным ХСН и каков его эффект у этой когорты пациентов?

– Несомненно, механизм оптимизации энергообмена в миокарде под воздействием данного препарата позитивно влияет на структурно-функциональное состояние сердца при ХСН. Длительные более 20 лет клинические исследования препарата Милдронат® в условиях недостаточности кровообращения показали, что прием этого препарата ассоциируется с уменьшением функционального класса сердечной недостаточности у постинфарктных пациентов и снижением суммарного количества экстрасистол за сутки (Карпов Р.С. и соавт., 2000). Результаты исследовательской работы, выполненной В.А. Визиром и А.Е. Березиным (2012), показали, что включение препарата в стандартную схему терапии больных с ИБС и ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (в среднем – около 30%) на протяжении 3 мес ведет к достоверному увеличению ФВ и улучшению локальной сократимости ЛЖ.

? Есть ли доказательства эффективности препарата Милдронат® при поражении иных органов сосудистого генеза, в частности цереброваскулярных заболеваний?

– Да, и достаточно убедительные. Механизм нейропротекторного действия препарата обусловлен его центральными холинергическими эффектами. Кроме того, уже упомянутая стимуляция препаратом Милдронат® NO-синтазы в эндотелиальных клетках мозга ведет к улучшению кровообращения мозга со снижением ответа на вазоконстрикторные стимулы (Бекетов А.И. и соавт., 2000). Дополнительную роль в нейропротекции играет антиоксидантное действие препарата (Вишневский А.Ф. и соавт., 2000). Вышеперечисленные эффекты благоприятно воздействуют на когнитивные функции (улучшают внимание, память) и способствуют стабилизации эмоционально-волевой сферы (Дзяк Л.А., Голик В.А., 2003; Суслина З. и соавт., 2007).

? Имеются ли данные, которые подтверждали бы результативность препарата при ишемическом инсульте (ИИ)?

– Уже в первых клинических исследованиях препарата Милдронат® в области неврологии было подтверждено его позитивное влияние при ИИ. Внутривенное введение этого препарата в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием сопровождалось улучшением показателей церебральной гемодинамики и более быстрым восстановлением неврологических функций (Винничук С.М., 1991; Энина Г.И. и соавт., 1991). По данным ультразвуковой доплерографии, у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения Милдронат® улучшает кровоток в ишемизированных участках мозга (Савченко А., Захарова Н., 2007).

? Каковы результаты назначения препарата Милдронат® при дисциркуляторной энцефалопатии?

– При этом распространенном патологическом состоянии назначение препарата по 500 мг/сут в течение 3 мес позволяет достичь улучшения параметров ходьбы, равновесия и устойчивости (Дамулин И.В. и соавт., 2006). Уже упомянутое позитивное влияние препарата на когнитивные функции также вносит свой вклад в улучшение общего клинического состояния больных с этой патологией.

? А чем объясняется назначение препарата Милдронат® при сахарном диабете (СД)?

– В основе СД 2 типа, на долю которого приходится примерно $\frac{9}{10}$ всех случаев диабета, лежит нарушенный биологический ответ периферических тканей на инсулин (инсулинорезистентность). Для таких пациентов характерны патологические изменения метаболизма миокарда (диабетическая кардиомиопатия), сходные с теми, которые наблюдаются в условиях ограничения коронарного кровотока, свойственного ИБС. При СД 2 типа увеличивается концентрация свободных ЖК в крови, что связано с повышенной активностью жировой ткани. Снижая концентрацию ЖК в миокарде и ограничивая тем самым карнитинзависимый транспорт их в митохондрии, Милдронат® предотвращает перегрузку последних активированными формами ЖК и препятствует угнетению внутриклеточного транспорта глюкозы. На экспериментальной модели СД у мышей было показано повышение экспрессии инсулиновых рецепторов и инсулинзависимых белков-глюкозотранспортеров в миокарде под влиянием препарата Милдронат® (Соколовская Е., Калвиныш И., 2013). Есть данные, что последний механизм может лежать в основе свойственного препарату мягкого гипогликемизирующего эффекта. Речь идет об увеличении захвата глюкозы скелетными мышцами, являющимися в силу своей значительной массы ($\frac{1}{3}$ массы тела человека) и высоких энергозатрат главным «потребителем» ее в организме. Сахароснижающее действие препарата Милдронат®, добавляемого к базисной терапии метформином либо глибенкламидом, обеспечивает дополнительное снижение

уровня глюкозы на 11,85%, гликозилированного гемоглобина – на 9,14% (Лобанова М.В. и соавт., 2009), что, безусловно, повышает роль препарата как компонента комплексной патогенетической терапии СД 2 типа.

? Сколько должен длиться курс приема препарата Милдронат®?

– Исследований, в которых оценивалась бы сравнительная эффективность двух стратегий приема препарата – постоянного и курсового, – не существует. Согласно Инструкции по медицинскому применению, Милдронат® назначается в дозе 1 г в сутки на протяжении 4-6 недель, 2-3 курса в год. Вместе с тем для некоторых категорий пациентов даже короткий курс приема данного препарата демонстрировал позитивный результат. Так, некоторые исследования показывают, что при диабетической ретинопатии 10-дневное применение этого средства внутривенно и парабурально улучшает зрение, уменьшает ишемические зоны в сетчатке, снижает выраженность макулярного отека (Ботабекова Т.К. и соавт., 2004).

? Существуют ли новые области применения препарата Милдронат®?

– Учитывая механизм действия этого препарата, он может стать одним из компонентов комплексной терапии окклюзирующей атеросклеротической болезни периферических артерий и сенильной деменции, а также, возможно, использоваться в качестве кардиопротектора у онкобольных в период прохождения ими сеансов химиотерапии. Сейчас ведутся активные исследования действия препарата Милдронат® при этих патологиях, и уже получены некоторые позитивные результаты. Например, проспективное двойное слепое контролируемое рандомизированное исследование (В.Я. Дзерве и соавт., 2011) выявило, что назначение препарата больным с заболеваниями периферических артерий ведет к увеличению дистанции, пройденной при тредмил-тесте до появления симптомов перемежающейся хромоты.

? При каких же заболеваниях рекомендуется назначать Милдронат®?

– Согласно медицинской инструкции к препарату Милдронат® (АО «Гриндекс», Латвия) показаниями к его применению являются заболевания сердца и сосудистой системы, в т. ч. стабильная стенокардия нагрузки, ХСН (I-III функциональный класс по классификации NYHA), кардиомиопатии, функциональные нарушения деятельности сердца и сосудистой системы; острые и хронические ишемические нарушения мозгового кровообращения; сниженная работоспособность, физическое и психоэмоциональное перенапряжение; период выздоровления после цереброваскулярных нарушений, травм головы и энцефалита.

Подготовила Лариса Стрельчук



ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ

Medical Knowledge Hub | Dermatology

KDD 2017

13-е КИЕВСКИЕ
ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДНИ

11-13 октября

Київ, Нагорная 10, оф.1
(044) 353-11-77
info.medknowhub@gmail.com

facebook.com/MedKnowHub

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Асоціація кардіологів України
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

**XVIII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ**

Інформаційне повідомлення № 1

20–22 вересня 2017 р., м. Київ