

Абдолава Р.Н., Юсупова М.Б., Нугманова М.М.

ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МИЛДРОНАТ

Кафедра кардиологии с курсом клинической фармакологии ТИППМК

Методы, применяемые для лечения различных заболеваний, чаще всего являются этиотропными или патогенетическими. Универсальной реакцией человеческого организма на различные повреждающие агенты (ишемия, инфекция, травма) является воспаление, возникающее вследствие его взаимодействия с факторами окружающей среды. При воспалительных процессах отмечается нарушение метаболизма углеводов, белков, жиров, водно-электролитного баланса, активизируются медиаторы воспаления, нарушается функция антиоксидантной системы, накапливаются продукты перекисного окисления, протеолитические ферменты и ряд других веществ. Воспалительные реакции, развивающиеся в различных тканях и органах под влиянием повреждающих факторов, имеют как сходства, так и различия. Именно сходства патогенетических механизмов позволяют использовать один и тот же препарат для лечения различных заболеваний [2].

Установлено, что в основе цитопротекторных эффектов обсуждаемых препаратов лежат не непосредственные антиоксидантные свойства, как полагали ранее, а их влияние на метаболизм жирных кислот. В отсутствие дефицита кислорода энергетический метаболизм в кардиомиоцитах обеспечивается за счет бета-окисления свободных жирных кислот (при этом образуется 60-80% АТФ клетки), поступающих в клетку посредством функционирования карнитин-пальмитинового ферментного комплекса, а также аэробного и анаэробного окисления глюкозы. В условиях дефицита кислорода окисление глюкозы замедляется, а свободных жирных кислот усиливается. Главной причиной нарушения энергообразования в клетке является гипоксия, возникающая как при ишемических, так и при воспалительных и дистрофических поражениях, сопровождающаяся отеком, нарушениями микроциркуляции, усилением свободнорадикальных реакций [2].

Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразин)пропионат) обратимо блокирует гамма-бутиробетаингидроксилазу, которая катализирует конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин и тем самым существенно тормозит поступление карнитина, обеспечивающего перенос жирных кислот через мембрану в клетки мышечной ткани. Этот эффект милдроната сопровождается уменьшением карнитинзависимого окисления свободных жирных

кислот (СЖК) и, следовательно, приводит к активизации окисления глюкозы, что в условиях ишемии является более экономичным. Важной особенностью действия милдроната, отличающей его от других препаратов, влияющих на метаболизм миокарда, является отсутствие накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий, возрастание продукции оксида азота в тканях [2, 3].

Наиболее широко проводится изучение эффективности милдроната при различных формах ИБС (стенокардии, инфаркте миокарда), в качестве препарата предоперационной подготовки (аорто-коронарное шунтирование), при хронической сердечной недостаточности. В проведенных исследованиях было показано, что милдронат улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни больных, положительно влияет на функциональные показатели сердца - фракцию выброса и систолический объем, не вызывает значимых побочных эффектов, является препаратом выбора при начальной стадии сердечной недостаточности, может быть включен в различные терапевтические схемы [3]. Несомненный интерес для клиницистов представляют результаты исследования о применении милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа в раннем постинфарктном периоде - исследование его нефротропных эффектов. Авторами отмечено не только улучшение качества жизни пациентов, обусловленное уменьшением количества ангинозных приступов, но и позитивное влияние на функциональное состояние почек - улучшение клубочковой фильтрации, а также благоприятное влияние на липидный обмен - снижение уровней триглицеридов [4].

Имеется достаточное количество публикаций, посвященных применению милдроната в неврологии и психиатрии. Авторы обращают особое внимание на патогенез острой неврологической патологии: формирование энергетического дефицита в мозговой ткани

в первые часы развития ишемии мозга, нарушение кальциевого метаболизма и развитие лактат-ацидоза, уменьшающихся к концу первых суток. Далее, через 12-36 часов развивается оксидантный стресс и воспаление, на 2-3 сутки - апоптоз, которые сохраняются в течение длительного периода времени и способствуют развитию энцефалопатии. Современная тактика лечения состоит из 2-х компонентов: раннее восстановление кровотока и защита мозговой ткани от ишемического повреждения - нейропротекция (цитопротекция, метаболическая защита мозга). Цель нейропротективных воздействий - замедление и устранение энергетического дефицита, возникающего вследствие перестройки метаболизма клетки с аэробного пути окисления глюкозы на анаэробный. Доказано позитивное влияние длительного (6-недельного) приема милдроната в суточной дозе 1000 мг на когнитивные функции и электрофизиологические характеристики мозга [1].

В Таджикистане Милдронат® впервые был использован в 1988-1991 г.г. в спортивной медицине и прочно зарекомендовал себя как эффективное средство в комплексе рекреационной терапии, особенно при лечении синдрома хронического физического перенапряжения. С 1989 г. и по настоящее время этот препарат успешно используется в кардиологической практике не только в комплексе восстановительного лечения, но и при острых и подострых формах течения ишемической болезни сердца (ИБС), в частности при остром инфаркте миокарда. В 1990-1992 гг. при кафедре кардиологии факультета усовершенствования врачей ТГМУ им. Абуали ибн Сино были осуществлены исследования в рамках кандидатской диссертации аспиранта с Афганистана Мухаммада Асифа Хаким Софи по совместному использованию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента Каптоприла и инъекционной формы препарата Милдронат® в остром периоде инфаркта миокарда (при стабилизации гемодинамики). Такое сочетанное использование препаратов (наряду со стандартизированной терапией) позволило достоверно ограничить (по уровню активности КФК-МВ, содержанию миоглобина сыворотки крови и анализу ЭКГ-кардиотопограммы по Марокко-35) массу поражения ишемизированного миокарда (а также ограничить перинфарктную зону) более чем на 12%, ограничить процесс острого постишемического ре-моделирования миокарда, что проявлялось положительными структурно-функциональными сдвигами в сравнении с аналогичной группой больных, получавших традиционное лечение. В

2008 году нами была осуществлена дополнительная апробация препарата Милдронат® в условиях Республиканского клинического центра кардиологии (Душанбе) на 40 больных с верифицированным Q-ИМ, протекавшим без существенных осложнений. Результаты в конце исследования (на 25 - 27-е сутки лечения) оказались следующими. В группе милдроната показатель EF% имел динамику в сторону его повышения с $50,76 \pm 1,64$ до $56,23 \pm 2,89$, тогда как в контрольной группе этот показатель также имел положительную динамику, но более "вялую": показатель EF% повысился с $49,63 \pm 2,65$ до $51,54 \pm 1,98$. Показатель $\Delta S\%$ в опытной группе имел небольшую динамику с $27,07 \pm 1,17$ до $28,84 \pm 1,25\%$, тогда как в контрольной группе динамика этого показателя была еще скромнее: с $26,76 \pm 2,09$ до $26,99 \pm 1,67\%$. Конечный систолический и конечный диастолический размеры полости левого желудочка в конце лечения в обеих группах между собой также имели некоторые (хотя и статистически недостоверные) различия. Так, конечно систолический размер левого желудочка снизился с $4,23 \pm 0,41$ см до $3,99 \pm 0,43$ см (в контрольной группе с $4,11 \pm 0,56$ см до $3,58 \pm 0,64$ см). Конечный диастолический размер левого желудочка снизился за период комбинированного лечения с $5,96 \pm 0,19$ см до $4,21 \pm 1,09^*$ см (в контрольной группе эта же тенденция сохранилась, однако в меньшей степени: с $5,01 \pm 0,13$ см до $4,77 \pm 0,54$ см). Тем не менее, следует подчеркнуть, что на этом фоне показатели качества жизни были более оптимистичными в группе, получившей Милдронат®. В соответствии с этими и последующими наблюдениями Милдронат® вошел у нас в протоколы лечения острого коронарного синдрома, нестабильной стенокардии с депрессией/элевацией сегмента ST на ЭКГ, ОИМ и обострений хронической сердечной недостаточности, как препарат, заслуживающий дальнейшего детального изучения по методическим подходам ЕВМ. Нами также были проведены аналогичные исследования среди 55 больных мужского пола с верифицированным диагнозом стабильной стенокардии напряжения II-IV функциональных классов, распределенных на две группы: основная - N=30 в возрасте $54,14 \pm 4,77$ лет и контрольная - N=25 в возрасте $53,48 \pm 4,82$. Контрольная группа больных находилась на стандартной фармакотерапии (бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты, антиагреганты, статины). Основная группа больных кроме стандартной терапии получала в течение 8 недель милдронат капсулированный в дозе 500 мг x 2 раза в сутки. Всем больным осу-

шествовалось общеклиническое обследование, ЭКГ-12-контроль, ЭхоКГ-исследование, ВЭМ-тестирование и лабораторное обследование (общий и биохимический анализы крови, ХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, АСТ, АЛТ, КК), а также подсчет количества ангинозных приступов за сутки и среднее число потребляемого нитроглицерина. Результаты данного наблюдения подтвердили аддитивный эффект милдроната к ряду групп препаратов стандартной терапии. Так, количество приступов стенокардии снизилось с $3,1 \pm 1,07$ в сутки до $1,88 \pm 1,61$ ($p < 0,01$). Параллельно этому среднее количество потребляемого нитроглицерина снизилось с $2,24 \pm 1,73$ таблеток в день до $1,26 \pm 1,47$ ($p < 0,01$). При этом толерантность к физической нагрузке выросла: у 24 больных основной группы (80%) было документировано понижение функционального класса; в контрольной группе эта тенденция также сохранялась, хотя и в меньшей степени (18 больных и 72% соответственно). Лабораторное тестирование обнаружило более выраженное влияние комбинированной терапии, включающей в себя Милдронат®, на липидный спектр в сравнении с контрольной группой, получавшей только стандартную терапию. Например, содержание общего холестерина в плазме крови основной группы снизилось с $5,8 \pm 1,46$ ммоль/л до $4,9 \pm 1,43$ ммоль/л; содержание холестерина липопротеинов низкой плотности снизилось с $3,72 \pm 1,42$ ммоль/л до $3,12 \pm 1,14$. В контрольной группе такая динамика была менее существенной. Это указывает на аддитивное влияние милдроната на фармакодинамический эффект статинов при их совместном применении. Отсюда становятся вполне обоснованными Европейские рекомендации, в которых значится и метаболическая терапия ИБС: "Средства метаболической направленности применяются с целью осуществления кардиопротекции при феноменах ишемия-реперфузия: триметазидин, L-карнитин" (рекомендации Европейского кардиологического общества, 2000). Отсюда становятся вполне обоснованными более расширенные показания к назначению препарата Милдронат® при фармакотерапии ИБС:

- все формы ишемической болезни сердца;
- впервые возникшая стенокардия;
- добавление к традиционным антиангинальным препаратам (аддитивный эффект);
- наличие побочных эффектов при применении традиционной терапии;
- безболевого ишемия миокарда;
- ИБС с признаками сердечной недостаточности.

В дальнейшем неоднократно проведенные исследования и наблюдения подтвердили эти положения. Необходимо также отметить, что Милдронат®, по примеру кардиологической практики и спортивной медицины, также успешно стали использовать в пульмонологической практике Таджикистана (с 2001 г.), офтальмологии (с 2002 г.), ЛОР-клинике (с 2003 г.), кардиохирургии (с 2004 г.) и неврологии (с 2005 г.). Как видно из приведенного, круг показаний к использованию препарата Милдронат® в Таджикистане непрерывно расширяется, что отражает его востребованность и эффективность при лечении и профилактике многих патологических состояний. Вот далеко неполный перечень круга заболеваний, при которых уже в течение ряда лет успешно используется Милдронат® в Республике Таджикистан:

- сердечно-сосудистые заболевания;
- хронический алкоголизм;
- сосудистая патология и дистрофические заболевания сетчатки;
- нарушения кровообращения мозга, в том числе транзиторные;
- умственные и физические перегрузки, в том числе у спортсменов;
- медицинские проблемы, связанные с высокогорной гипоксией.

Таким образом, аналитический обзор литературы об использовании милдроната в различных областях клинической медицины позволяет сделать вывод о высокой эффективности и безопасности применения препарата у больных кардиологического, неврологического профилей, в практике врачей спортивной медицины по установленным показаниям, к которым отнесены: понижение работоспособности, физическое перенапряжение, в т.ч. у спортсменов (в комплексе с другими средствами), в комплексной терапии ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хроническая сердечная недостаточность, кардиалгии на фоне дисгормональной дистрофии миокарда, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, абстинентный синдром при хроническом алкоголизме, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзяк Л.А. Голик В.А. Применение милдроната при лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне стенозирующего поражения магистральных артерий головы // Врачебное дело. 2003. №5. С.98-101.

2. Калвиныш И. Метаболизм миокарда и ишемия // Материалы I международной медицинской научно-практической конференции "Метаболическая терапия и применение милдроната в клинической практике". Ялта: Grindex, 2003. 16 с.
3. Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лукина Ю.В. и др. Влияние милдроната на эффективность антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005. №2. С. 37-42.
4. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е., Шилина Н.Н. Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа в раннем постинфарктном периоде // Биомедицина. 2006. №3. С. 67 - 69
5. Рахимов З. Я. Современный опыт и перспективы применения препарата милдронат в Таджикистане. Душанбе, 2009