An abstract, flowing, red shape that resembles a stylized heart or a dynamic wave, set against a solid red background. The shape is composed of multiple overlapping, semi-transparent layers, creating a sense of depth and movement.

# Милдронат® в кардиологии

Обзор исследований

---

В.Я. Дзерве, И.Я.Калвиньш

Grndex



# МИЛДРОНАТ®

*Meldonium*

Отпускается по рецепту.



*Для сердца, мозга и сосудов!*

# МИЛДРОНАТ® В КАРДИОЛОГИИ

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ

---

**В.Я. Дзерве, И.Я.Калвиньш**

Издано при поддержке АО «Гриндекс»  
Рига, 2013 год

## Сокращения

---

<b>АГ</b> – артериальная гипертензия	<b>ПВЗД</b> – поток-зависимая вазодилатация
<b>АД</b> – артериальное давление	<b>ПОЛ</b> - перекисное окисление липидов
<b>АДФ</b> – аденозиндифосфат	<b>ПХ</b> – перемежающаяся хромота
<b>АЛТ</b> – аланинаминотрансфераза	<b>СД</b> – сахарный диабет
<b>АМФ</b> – аденозинмонофосфат	<b>СН</b> – сердечная недостаточность
<b>АПФ</b> – ангиотензинпревращающий фермент	<b>СРБ</b> - С – реактивный белок
<b>АСТ</b> – аспартатаминотрансфераза	<b>ССН</b> – стабильная стенокардия напряжения
<b>АТФ</b> – аденозинтрифосфат	<b>ТГ</b> – триглицериды
<b>Ацил-КоА</b> – ацилкоэнзим А	<b>УЗИ</b> – ультразвуковое исследование
<b>БПА</b> – болезнь периферических артерий	<b>ФВ</b> – фракция выброса
<b>ВЭМ</b> – велоэргометрия	<b>ФК</b> – функциональный класс
<b>ГББ</b> – $\gamma$ -бутиробетаин	<b>ФН</b> – физическая нагрузка
<b>ДД</b> – диастолическая дисфункция	<b>ФП</b> – фибрилляция предсердия
<b>ДФ</b> – диастолическая функция	<b>ХС</b> – общий холестерин
<b>ЖК</b> – жирные кислоты	<b>ХСН</b> – хроническая сердечная недостаточность
<b>ИБС</b> – ишемическая болезнь сердца	<b>ЭКГ</b> – электрокардиография
<b>ИЛ-6</b> – интерлейкин 6	<b>ЭхоКГ</b> – эхокардиография
<b>ИМ</b> – инфаркт миокарда	<b>AUC</b> – площадь под кривой времени-концентрации
<b>КоА</b> – коэнзим А	<b>ССS</b> – Canadian Cardiovascular Society
<b>КФ</b> – креатинфосфат	<b>C<sub>max</sub></b> – максимальная концентрация в плазме крови
<b>ЛВП/ ЛПВП</b> – липопротеины высокой плотности	<b>NO</b> – оксид азота/окись азота
<b>ЛЖ</b> – левый желудочек	<b>NYHA</b> – New York Heart Association
<b>ЛНП/ЛПНП</b> – липопротеины низкой плотности	<b>t<sub>1/2</sub></b> – время полувыведения
<b>МС</b> – метаболический синдром	<b>t<sub>max</sub></b> – время достижения максимальной концентрации
<b>ОИМ</b> – острый инфаркт миокарда	
<b>ОССН</b> - острая сердечно-сосудистая недостаточность	

# Содержание

---

Сокращения .....	4
Введение .....	7
<b>1. Краткий обзор основных механизмов действия препарата Милдронат® .....</b>	<b>8</b>
1.1. Влияние на показатели обмена веществ .....	8
1.2. Механизм цитопротекции при ишемии миокарда .....	10
1.3. Механизм сосудорасширяющего действия .....	12
<b>2. Доклинические исследования и клинические исследования I-ой фазы препарата Милдронат® .....</b>	<b>16</b>
2.1. Доклинические исследования .....	16
2.2. Фармакологические и клинические исследования I-ой фазы .....	24
<b>3. Клиническое применение препарата Милдронат® в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы .....</b>	<b>26</b>
3.1. Ишемическая болезнь сердца .....	27
3.1.1. Острый инфаркт миокарда .....	27
3.1.2. Стабильная стенокардия .....	34
3.1.3. Хроническая сердечная недостаточность .....	46
3.2. Нарушения ритма сердца .....	57
3.3. Нарушения кровоснабжения конечностей .....	59
3.4. Артериальная гипертензия .....	62
<b>4. Заключительный комментарий .....</b>	<b>66</b>
Литература .....	67



## Введение

---

Милдронат® (мельдоний), созданный в Латвийском Институте органического синтеза, относится к классу парциальных ингибиторов  $\beta$ -окисления жирных кислот и широко известен клиницистам благодаря своим цитопротективным свойствам при патологиях ишемического генеза.

Изучению клинических эффектов Милдроната посвящены несколько сотен исследований различного уровня, и целью настоящего обзора не является освещение результатов их всех.

Рассмотрены в основном публикации экспериментальных и клинических исследований действия Милдроната в кардиологии и ангиологии последних 15–20 лет, соответствующих современным критериям доказательной медицины, и по возможности избегая публикаций с повторным изложением данных одного и того же исследования.

# 1. Краткий обзор основных механизмов действия препарата Милдронат®

---

## 1.1. Влияние на показатели обмена веществ

Основной проблемой ишемической болезни сердца (ИБС) является нарушение равновесия между необходимым для нормального функционирования миокарда и реально доступным для метаболизма количеством кислорода в тканях сердца. Особо острой клинической проблемой данное несоответствие становится в условиях физической нагрузки, требующей увеличения коронарного кровотока в 10 и более раз по сравнению с состоянием покоя. Следовательно, для уменьшения несоответствия между потребностью и доставкой кислорода необходимо применять средства, которые или уменьшают работу сердца, при этом снижая потребление кислорода, или увеличивают коронарный кровоток и, следовательно, увеличивают доставку кислорода.

Наряду с широко применяемыми хирургическими методами восстановления коронарного кровоснабжения и медикаментозной коррекции гемодинамических, хронотропных и инотропных параметров сердца, круг проблем сегодня убедительно фокусируется вокруг механизмов энергоснабжения клеток.

В нормальных условиях, когда нет недостатка кислорода, энергия в миокарде в виде аденозинтрифосфата (АТФ) образуется в основном из жирных кислот (ЖК) и глюкозы. По сигналу нервной системы в соответствии с потребностями происходит мобилизация ЖК, с помощью карнитина активируется их транспорт через митохондриальные мембраны, и сюда же поступает в достаточном количестве кислород. В

- 1. В основе механизма действия Милдроната лежит уменьшение количества карнитина в организме, что в условиях кислородной недостаточности приводит к торможению окисления жирных кислот.*
- 2. В условиях ишемии под влиянием Милдроната ткани для получения энергии усиленно используют окисление глюкозы.*
- 3. Милдронат может функционировать как средство фармакологического preconditionирования.*
- 4. Милдронат индуцирует биосинтез оксида азота, что способствует расслаблению гладкомышечных клеток сосудов, улучшает микроциркуляцию и эндотелиальную функцию.*
- 5. Милдронат воздействует на молекулярные механизмы развития атеросклероза.*

митохондриях в результате  $\beta$ -окисления ЖК образуется ацетилкоэнзим А, который поступает в цикл Кребса, где и синтезируется АТФ. Другим источником образования энергии является путь аэробного или анаэробного окисления глюкозы.

Однако, в условиях ишемии метаболизм миокарда меняется. Короткоцепочечные и длинноцепочечные ЖК поступают в митохондрии, но для их окисления кислорода в клетке не хватает. Вследствие этого в митохондриях клеток ишемизированных тканей накапливаются неокисленные метаболиты ЖК - ацилкарнитин и ацил-коэнзим А (ацил-КоА), которые блокируют транспорт уже синтезированного АТФ из митохондрий в цитозоль, а также оказывают разрушающее действие на клеточные мембраны, что может привести к гибели ишемизированных клеток. Кроме того, накопление ЖК блокирует окисление глюкозы (исследовано при реперфузии ишемизированного миокарда), а длинноцепочечный ацилкарнитин способствует сокращениям ишемизированного миокарда, что приводит к возникновению порочного круга. Следствием токсического действия неокисленных метаболитов ЖК является блокада  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума - кальциевого насоса, необходимого для нормальной сократимости миокарда.

Следовательно, для коррекции нарушенного метаболизма в ишемизированных клетках необходимо ограничить поток длинноцепочечных ЖК через митохондриальные мембраны, одновременно активируя альтернативный механизм производства энергии в клетках путем окисления глюкозы. В условиях нехватки кислорода клетке более выгодно использовать путь окисления глюкозы, чем ЖК, так как для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода. Образование АТФ путем аэробного гликолиза требует на 12% кислорода меньше, чем продукция АТФ при окислении ЖК.

Итак, в условиях ишемии миокарда из-за недостатка кислорода, с одной стороны, накапливаются недоокисленные продукты ЖК (ацилкарнитин и ацил-КоА), блокируется транспорт АТФ из митохондрий, разрушаются клеточные мембраны, изменяется ионный состав, развивается контрактура ишемизированного миокарда. С другой стороны, в условиях гипоксии окисление глюкозы происходит лишь до лактата, развивается ацидоз, электрическая нестабильность миокарда, возникают нарушения ритма. Следовательно, в условиях ишемии, исключительно важно переключить процесс производства АТФ с окисления ЖК на гликолиз, тем самым, уменьшая потребность клетки в кислороде для производства АТФ и предотвращая накопление в митохондриях клеток активированных форм ЖК.

Таким образом терапию ИБС важно дополнить кислород-сберегающими цитопротекторами, какими являются парциальные (частичные) ингибиторы окисления ЖК и активаторы транспорта и окисления глюкозы.

Все препараты метаболической терапии в кардиологии можно условно разделить на две группы: препараты метаболической терапии и препараты для коррекции метаболизма. Под метаболической терапией понимают введение в организм субстратов метаболизма (витаминов, ферментов, аминокислот, глюкозы, калия, инсулина, АТФ и т.п.), необходимых для обеспечения жизнедеятельности клеток.

Коррекция метаболизма - это введение в организм химических веществ, которые сами не являются субстратами, но корректируют отдельные метаболические процессы (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), парциальные ингибиторы  $\beta$ -окисления ЖК, и др.). По современным представлениям «идеальный» корректор метаболизма должен препятствовать накоплению в клетках большого количества недоокисленных ЖК (предотвращение повреждения клеточных мембран), активировать захват и окисление клетками глюкозы, подавлять образование лактата и стимулировать окисление пирувата, а также быть способным препятствовать образованию активированных форм кислорода (предотвращение оксидативного стресса). В наибольшей степени к «идеальному» корректору метаболизма можно отнести хорошо известный Милдронат, поскольку в той или иной степени он влияет на все три составляющие вышеназванных метаболических процессов.

## **1.2. Механизм цитопротекции при ишемии миокарда**

Милдронат принадлежит к группе так называемых цитопротекторов - антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Милдронат является структурным аналогом  $\gamma$ -бутиробетаина (ГББ), и поэтому является конкурентным ингибитором ГББ-гидроксилазы - последнего фермента в цепи биосинтеза карнитина в организме человека и животных.

Вследствие этого препарат обратимо снижает концентрацию карнитина как в плазме крови, так и в цитозоле и митохондриальном матриксе. Японскими исследователями был предложен еще один возможный путь влияния Милдроната на содержание карнитина в организме [8]. Было доказано, что Милдронат является также ингибитором реабсорбции карнитина в почках, ибо он снижает его ренальный транспорт [8,9]. Этот механизм обеспечивает быстрое снижение концентрации карнитина в крови, что впоследствии влияет на постепенное снижение его концентрации в тканях. В результате карнитин не реабсорбируется в почках и повторно не метаболизируется, а сразу выводится из организма.

Снижение уровня карнитина оказывает двойное влияние на организм человека. Ограниченная доступность карнитина в цитозоле снижает скорость активации и транспорта

длинноцепочечных ЖК к месту их окисления в митохондриях. Иначе говоря, в условиях ишемии Милдронат замедляет скорость проникновения и накопления длинноцепочечных ЖК в митохондриях, предотвращая таким образом блокаду транспорта АТФ из митохондрий в цитозоль, а также препятствуя нарушению целостности митохондриальных мембран из-за разрушающих свойств активированных ЖК (ацилкарнитина и ацил-КоА).

Вследствии ограниченного транспорта и окисления ЖК в митохондриях, их концентрация в цитозоле увеличивается, что является сигналом включения альтернативного пути производства энергии путем аэробного гликолиза. Установлено, что Милдронат повышает чувствительность инсулинового рецептора к инсулину и стимулирует контролируемый инсулином захват глюкозы [90], что способствует доступности глюкозы для включения в процессы производства энергии. Одновременно Милдронат активирует два наиболее важных фермента аэробного гликолиза - гексокиназу и пируватдегидрогеназу, которые вовлекают образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, предотвращая образование лактата. Причем под влиянием Милдроната не только повышается активность этих ферментов, а также индуцируется их биосинтез.

Таким образом, Милдронат, образно выражаясь, «тренирует» клетки к использованию глюкозы в ситуациях ишемии, демонстрируя эффект прекондиционирования - способности уменьшать ишемические повреждения клеток при повторной ишемизации, например, при стенокардии напряжения. Феномен прекондиционирования определяется как *«улучшение способности сердца переносить продолжительные ишемические периоды в результате применения кратковременных эпизодов ограничения кровоснабжения»*. Такие эпизоды ограничения кровотока позволяют клеткам регулировать работу своих ферментных и рецепторных систем с целью выживания во время длительных периодов ишемии и восстановления функции во время реперфузии. Действие Милдроната имеет определенное сходство с явлением прекондиционирования, так как препарат снижает количество карнитина для транспорта ЖК (что происходит и при нарушениях кровообращения), заставляя клетку учиться выживать как бы в условиях ишемии. Такое фармакологическое прекондиционирование обеспечивает более стабильный энергообмен в условиях внезапной ишемии.

Американскими учеными было также установлено, что развитие атеросклероза и сопряженные с ним инциденты инфаркта миокарда, инсульты и смертность прямо коррелируют с концентрацией карнитина в плазме больных и повышением уровня триметиламинооксида, который является метаболитом карнитина вследствие деградации его микроорганизмами кишечника [89]. Это объясняется тем, что образующийся из карнитина триметиламиноксид блокирует захват макрофагами избыточных количеств холестерина при пиковых его концен-

трациях в крови и обратный транспорт холестерина из плазмы в печень и желчь. В результате этого образование холестериновых отложений может иметь место даже при низких уровнях средних значений концентрации холестерина в плазме крови. Это проливает свет на механизм, согласно которому Милдронат существенно снижает образование бляшек в аорте у животных, предрасположенных к атеросклерозу [27].

Отметим также, что и у больных с сахарным диабетом (СД) 2-ого типа тяжесть заболевания прямо коррелирует с концентрацией карнитина в плазме крови [91]. Это указывает на необходимость пересмотра употребления карнитина или карнитинсодержащих продуктов (например - красного мяса), так как в условиях деградации карнитина до триметиламинооксида существенно повышается риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [89].

Единственным лекарством в мире, который снижает уровень карнитина у людей, является Милдронат [35]. Пилотное исследование на здоровых добровольцах, которые с пищей принимали триметиламин или его предшественники, показало, что Милдронат не только снижает уровень карнитина, но снижает и уровень образования проатерогенного фактора - триметиламинооксида. Таким образом, применение Милдроната в целях снижения до безопасных уровней карнитина и триметиламинооксида является патогенетически оправданным и целенаправленным способом предотвращения развития атеросклероза и, возможно, СД 2-ого типа.

Следовательно, Милдронат не только имеет уникальные цитопротекторные свойства при ишемических поражениях самой разной этиологии и локализации, но и воздействует на молекулярные механизмы развития атеросклероза.

Возможные механизмы действия Милдроната рассмотрены в публикациях ряда авторов [1-9].

### **1.3. Механизм сосудорасширяющего действия**

Под влиянием Милдроната в плазме крови увеличивается концентрация предшественника карнитина -  $\gamma$ -бутиробетаина, который и прежде всего - его эфиры - способствует биосинтезу NO - окиси азота, основного фактора, регулирующего тонус сосудов и влияющего также на агрегацию тромбоцитов и эластичность эритроцитов. Было показано, что эфиры  $\gamma$ -бутиробетаина обладают мощным ацетилхолин-подобным эффектом на тонус кровеносных сосудов. Таким же эффектом обладают и эфиры Милдроната. Следовательно, существуют карнитин-независимые эффекты Милдроната, которые обуславливают положительное действие Милдроната на микроциркуляцию.

Необходимо подчеркнуть, что характерной особенностью NO является способность быстро (менее чем за 5 секунд) диффундировать через мембрану синтезировавшей его клетки в межклеточное пространство и легко (без участия рецепторов) проникать в клетки-мишени. Внутри клетки он активирует одни и ингибирует другие ферменты, участвуя в регуляции клеточных функций и фактически действуя как локальная сигнальная молекула. NO является очень мощным вазодилататором, который синтезируется в эндотелии сосудистой стенки, быстро проникает в субэндотелиальное пространство и влияет на гладкомышечные клетки сосудов. Молекула NO по гуанилатциклазному механизму снижает содержание внутриклеточного кальция. Это приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов, улучшению микроциркуляции и эндотелиальной функции.

Вышеупомянутые механизмы действия Милдроната рассмотрены в публикациях ряда авторов [10-14].

***Таким образом, механизм терапевтического и защитного действия Милдроната заключается в его влиянии на уровень карнитина, триметиламинооксида и метаболические звенья энергетической цепи, что обеспечивает более экономное и эффективное функционирование клетки в условиях нехватки кислорода [12]. Антиишемические эффекты Милдроната достигаются путем снижения интенсивности окисления жирных кислот в условиях ишемии (экономия кислорода), активации механизмов захвата и окисления глюкозы для производства энергии, фармакологической тренировки (прекондиционирование, включение компенсаторных механизмов - тренировка через подавление синтеза карнитина), индукции биосинтеза NO и вазоактивных эффектов посредством снижения сопротивления периферических сосудов (рис.1,2).***

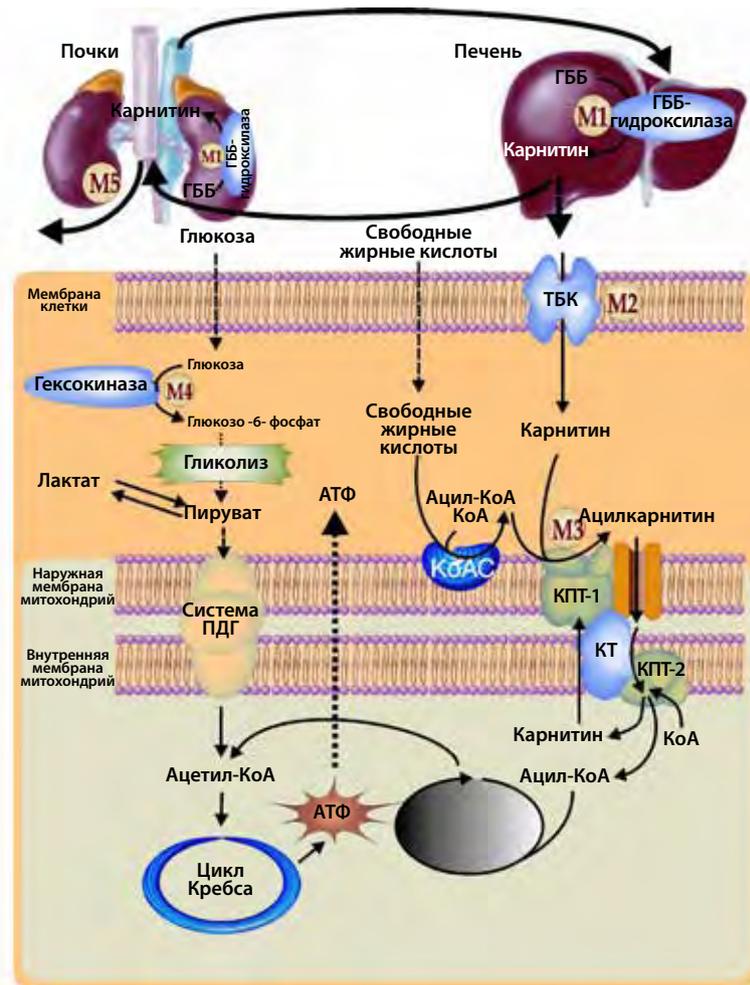


Рис 1.

*Влияние Милдроната на механизмы энергетического метаболизма клетки (M. Dambrova et al. Trends Cardiovasc Med. 2002)*

В основе эффекта Милдроната лежат следующие механизмы: M1 - Милдронат ингибирует ГББ-1 гидроксилазу, M2 - Милдронат ингибирует транспорт карнитина через клеточные мембраны, M3 - Милдронат ингибирует карнитин-пальмитоилтрансферазу-1 (КПТ-1), M4 - Милдронат увеличивает концентрацию и активность гексокиназы I, M5 - Милдронат ингибирует реабсорбцию карнитина в почках.

Другие сокращения в рисунке:

**CoAS** - ацил-КоА-синтетаза;

**ПДГ** - пируватдегидрогеназа;

**КТ** - карнитин-ацилтрансфераза;



Рис 2.  
Схема механизма действия Милдроната

## 2. Доклинические исследования и клинические исследования I фазы препарата Милдронат®

---

### 2.1. Доклинические исследования

Доклинические исследования и клинические исследования с привлечением здоровых добровольцев убедительно подтверждают основной механизм действия Милдроната, изложенный в 1-ой главе настоящего обзора.

Первые публикации о механизме действия Милдроната и его воздействия на миокард сделаны ученым Латвийского Института органического

синтеза - института, в котором был изобретен этот препарат [15]. **Б.З. Симхович** и соавторы [4] в экспериментах на кроликах и крысах определяли воздействие Милдроната на уровень свободного карнитина и длинноцепочного ацилкарнитина в миокарде, а также на сократительную функцию миокарда изолированных предсердий в условиях тканевой гипоксии. Было выявлено, что после 10-дневного применения Милдроната внутрибрюшинно снижается содержание свободного карнитина и длинноцепочного ацилкарнитина в миокарде и быстро восстанавливается сократительная функция предсердий после прекращения гипоксического воздействия.

Ряд фундаментальных исследований механизма действия Милдроната и его кардиопротективных свойств проведен японскими исследователями. В этих исследованиях Милдронат фигурирует под шифром МЕТ-88.

**Hayashi Y.** и соавторы [16] исследовали влияние Милдроната на ремоделирование и функцию сердца крыс после индуцированного инфаркта миокарда (ИМ) путем перевязки ветви левой коронарной артерии. Зона инфаркта составила примерно 25 % массы левого желудочка (ЛЖ). Крысы были разделены на две группы - одна группа оставлена без фармакотерапии, вторая группа крыс получала Милдронат (50 или 100 мг/кг) в течение 20 дней после индуцированного ИМ. Милдронат статистически достоверно уменьшил расширение полости

*Доказана высокая кардиопротективная эффективность Милдроната как в ситуациях продолжительной острой ишемии, так и в ситуации транзиторной ишемии, способность снизить летальность подопытных животных, предотвратить фибрилляцию желудочков, предотвратить ремоделиацию сердца и хронизацию нарушений метаболизма миокарда.*

ЛЖ по сравнению с контрольной группой, улучшил показатели гемодинамики и также уменьшил застой крови в легких (уменьшился вес легких) и гипертрофию правого желудочка.

**Авторами был сделан вывод о потенциальной пользе применения Милдроната для лечения сердечной недостаточности при инфаркте миокарда.**

В другом исследовании **Hayashi Y.** и соавторов [17] изучен кардиопротектный эффект Милдроната у крыс под влиянием ишемической перфузии (30 минут) и реперфузии (20 минут). Крысы были разделены на 4 группы: контрольную (1), получавших Милдронат 50 мг/кг в течении 10 дней до острого эксперимента, (2), получавших Милдронат в дозе 100 мг/кг и (3), получивших нифедипин 30 мг/кг за 30 мин до эксперимента (4). Частота сердечной деятельности, систолическое давление в ЛЖ и кровоснабжение миокарда контролировались непосредственно до и во время ишемической перфузии, а также во время реперфузии. Контролировали также уровень карнитина и ацилкарнитина непосредственно после эксперимента.

Было установлено, что Милдронат снизил количество случаев фибрилляции желудочков во время острой ишемизации миокарда, несколько уменьшил степень расстройств внутрисердечной гемодинамики во время ишемии и значительно ускорил восстановление функции сердца в период реперфузии миокарда. В сердцах крыс, получивших Милдронат, в дозозависимой степени был снижен уровень карнитина и длинноцепочного ацилкарнитина.

Снижение уровня карнитина и ацилкарнитина по мнению авторов является существенным механизмом кардиопротективного эффекта Милдроната в условиях гипоксии.

**Kirimoto T.** и соавторы [18] изучали эффект Милдроната на метаболические изменения в ишемизированном миокарде в эксперименте на собаках. Одна группа собак за 10 дней до острой ишемизации миокарда (путем 60-минутной окклюзии передней нисходящей ветви левой коронарной артерии) получала ежедневно Милдронат в дозах 50, 100 и 200 мг/кг. Вторая группа собак получала плацебо. После 60-минутной ишемизации миокарда был взят миокард из ишемизированной и неишемизированной зоны для анализа метаболических изменений. В ишемизированной зоне миокарда было выявлено уменьшение уровня АТФ, аденозиндифосфата (АДФ) и креатинфосфата (КФ) и увеличение уровня аденозинмонофосфата (АМФ) и лактата. Эти метаболические изменения под влиянием ишемизации миокарда были в значительной степени редуцированы в группах собак, получивших Милдронат, причем выявленный эффект Милдроната был дозозависимым. В неишемизированной зоне миокарда Милдронат не повлиял на тканевой уровень энергетических метаболитов. В этом исследовании был также определен уровень карнитина, ацил-КоА и коэнзима А (КоА) и их соотношения в

ишемизированном миокарде как в группах собак получивших Милдронат, так и получивших плацебо. Было доказано, что Милдронат снижает уровень карнитина и его производных в дозозависимой степени. Соотношения ацил-КоА/КоА в неишемизированном миокарде было без существенной разницы в группе плацебо и группах Милдроната. В ишемизированном миокарде в группе плацебо из-за резкого прироста уровня ацил-КоА соотношение Ацил-КоА/КоА увеличилось в 15 раз. В группах с высокой дозировкой Милдроната (100 мг/кг, 200 мг/кг) увеличение соотношения Ацил-КоА/КоА было незначительным.

***Данные результаты подтверждают механизм действия Милдроната при ишемизации тканей: уменьшение интенсивности  $\beta$ -окисления свободных ЖК в митохондриях, предупреждение аккумуляции ацил-КоА в митохондриях, активация окисления глюкозы, уменьшение ишемического повреждения тканей.***

**Аоуаги Т.** и соавторы [19] изучали влияние Милдроната на восстановление внутрисердечной гемодинамики после транзиторной ишемизации миокарда крыс. Применение Милдроната в течение 20 дней до транзиторной ишемизации миокарда способствовало полному восстановлению контрактильности ЛЖ спустя 15 минут после восстановления кровоснабжения сердца. В контрольной группе восстановление функции было лишь частичное (на 77%).

Во второй серии исследования у крыс был индуцирован инфаркт миокарда перевязкой передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Пережившие эту операцию крысы с ИМ были разделены на группы. Группа крыс, получивших Милдронат в течение 20 дней после индуцированного ИМ, имели практически нормальные основные показатели систолической функции сердца в отличие от крыс, которые после ИМ не получали фармакотерапию и имели значительно сниженную функцию сердца.

***Авторами был сделан вывод о том, что Милдронат уменьшает дисфункцию миокарда как при краткосрочной транзиторной ишемии, так и после экспериментального инфаркта миокарда.***

**Акахира М.** и соавторы [20] изучали эффект применения Милдроната (100 мг/кг в день 10 дней) в предотвращении метаболических повреждений перфузированных сердец крыс после введения  $H_2O_2$ . Было доказано, что Милдронат в значительной степени предохраняет сердце от метаболических повреждений, индуцированных введением  $H_2O_2$ . Высказано предположение, что данный эффект Милдроната связан с накоплением в миокарде  $\gamma$ -бутиробетаина в связи с индуцированной Милдронатом ингибцией  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы.

***Авторы предполагают, что  $\gamma$ -бутиробетаин или является прямым антиоксидантом, или захватчиком свободных радикалов. С этой точки зрения Милдронат является непрямым антиоксидантом.***

**Asaka N.** и соавторы [21] изучали способность Милдроната уменьшить гипоксическое повреждение изолированных перфузированных сердец крыс. Крысы были разделены на четыре группы. Первая группа - контрольная - не получала фармакотерапии ни в подготовительном периоде, ни во время острого эксперимента (удаление и перфузия сердца). Вторая группа крыс получала Милдронат (100 мг/кг веса ежедневно) за 10 дней до острого эксперимента. Третья группа получала инсулин в перфузате сердца во время острого эксперимента. Четвертая группа получала Милдронат за 10 дней до эксперимента и инсулин в перфузате во время эксперимента. Во время острого эксперимента - после удаления сердца - 10 минут сердца были перфузированы в нормоксическом режиме и потом 30 минут в гипоксическом режиме. После этого сердца были заморожены и измерялся ряд метаболитов, включая производные карнитина и компоненты гликолиза.

Было установлено, что Милдронат улучшает контрактильность миокарда во время перфузии сердца в гипоксическом режиме, и добавление инсулина в перфузате (четвертая группа крыс) усиливает эффект Милдроната. Милдронат способствовал снижению количества макроэргических фосфатов (АТФ и КФ) и резко уменьшил образование лактата в перфузированных в гипоксическом режиме сердец крыс (вторая и четвертая группа крыс по сравнению с первой группой). Инсулиновая группа (третья) не отличалась от контрольной группы по уровню образования лактата и по уровню потери АТФ, но способствовала сохранению уровня КФ.

Уровень карнитина в контрольной (первой) группе гипоксических сердец крыс уменьшился на 30% по сравнению с нормой, а длинноцепочный ацилкарнитин увеличился в 7 раз. Во второй и четвертой группах крыс Милдронат резко снизил как уровень карнитина, так и ацилкарнитина. В сердцах крыс, перфузированных в нормоксическом режиме, Милдронат не повлиял на показатели окисления глюкозы, однако в перфузированных в гипоксическом режиме сердцах Милдронат значительно повысил интенсивность окисления глюкозы по сравнению с сердцами крыс, которые предварительно не получали Милдронат.

***Авторами был сделан вывод о том, что Милдронат оказывает кардиопротективный эффект на контрактильную функцию и энергетический метаболизм сердец крыс, перфузированных в гипоксическом режиме. Предотвращение накопления длинноцепочного ацилкарнитина предположительно является одним из важных механизмов кардиопротекции ишемизированного сердца.***

**Yonekura K.** и соавторы [22] в плацебо - контролируемом эксперименте проверили влияние Милдроната, применяемого за 20 дней до острого эксперимента - окклюзии коронарной артерии, на динамику уровней гексокиназы 1 и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы саркоплазматического ретикула в миокарде после экспериментального моделирования инфаркта миокарда. В гомогенатах сердец крыс, получавших Милдронат до окклюзии коронарной артерии, содержание гексокиназы 1 и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы было таким же, как у контрольной группы крыс.

**Авторами был сделан вывод о том, что ингибирование синтеза карнитина Милдронатом предотвращает потерю активности гексокиназы 1 и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы, что позволяет уменьшить повреждение миокарда при инфаркте миокарда.**

Несколько экспериментальных работ посвящено изучению возможной **антиаритмической активности** Милдроната, особенно на ранних стадиях изучения препарата.

**Веверис М.** и соавторы [23] изучение антиаритмической активности Милдроната проводили в опытах на кошках, кроликах, морских свинках, белых мышах и крысах. Для провокации нарушений ритма использовались различные методы: электростимуляция сердца, введение в вену хлористого кальция, введение аконитина и введение строфантина.

В опытах на кошках было установлено, что Милдронат в дозах 6 - 15 мг/кг при предварительном внутривенном введении на 40 - 55 % повышает порог электрической фибрилляции желудочков. При использовании экспериментальной модели аритмии, когда нарушение ритма вызывали хлористым кальцием, было установлено, что Милдронат увеличивает аритмогенную и летальную дозу аритмогена и обладает большей продолжительностью эффекта, чем новокаинамид и хинидин. Милдронат уменьшил также аритмогенный эффект аконитина у белых крыс, причем наиболее выраженный антиаритмический эффект был выявлен на фоне курсового применения Милдроната (в дозе 100 мг/кг в течение недели).

Клинически наиболее значимой является способность Милдроната уменьшить аритмогенный эффект сердечных гликозидов. В большинстве опытов Милдронат даже в дозах 2 - 5 мг/кг уже через 1-3 минуты после внутривенного введения временно купировал желудочковые экстрасистолы у морских свинок, вызванные строфантином К. В опытах на кроликах обнаружено, что предварительное внутривенное введение Милдроната в дозах 10 - 50 мг/кг значительно повышало аритмогенную дозу строфантина G.

**Люсов В.А.** и соавторы [24] изучали влияние Милдроната на электрическую стабильность миокарда у крыс, а также на реологические свойства крови, систему гемостаза и простагландинов. 30 крыс были распределены в три группы по 10 крыс в каждой. Первая группа -

контрольная для анализа реологических свойств крови. Второй группе крыс определили порог фибрилляции желудочков, используя электрический импульс нарастающей силы. Третья группа крыс за 30 минут до определения порога фибрилляции желудочков получали Милдронат внутривнутрибрюшинно в дозе 25 мг/ кг. После определения порога фибрилляции желудочков у крыс была взята кровь для анализа реологических свойств крови.

Порог фибрилляции желудочков у крыс второй группы в среднем составлял  $7,3 \pm 1,0$  мА, длительность фибрилляции  $1562,5 \pm 147,5$  мсек. У крыс третьей группы порог фибрилляции желудочков составил  $17,0 \pm 1,9$  мА и длительность фибрилляции уменьшилась до  $1101,2 \pm 112,3$  мсек. Следовательно, Милдронат статистически достоверно повысил порог фибрилляции желудочков и сокращал длительность фибрилляции.

***По мнению авторов, под влиянием Милдроната происходит повышение электрической стабильности миокарда.***

Несколько экспериментальных работ посвящены вопросу **антиатеросклеротической эффективности** Милдроната.

**Веверис М.** и соавторы [25] разработали экспериментальную модель провокации развития гиперлипидемии и атеросклероза у мышей. Мышей содержали в течение 9 недель на высокохолестериновой диете с добавлением 10 % линолевой кислоты. В результате к концу эксперимента в сыворотке мышей повысился уровень общего холестерина (ХС) и в особенности уровень холестерина липидов низкой плотности (ЛНП). Атеросклеротический индекс увеличился с 2 % на 70 %.

Пероральное введение Милдроната (50 мг/кг в день) с 6-ой до 9-ой недели эксперимента в значительной степени предотвращало резкое повышение уровня ХС и ЛНП с увеличением атеросклеротического индекса лишь на 32 %.

**Окуневич И.В.** и соавторы [26] изучали антиатеросклеротическое действие Милдроната в опыте на 23 кроликах, которые в течение трех месяцев получили в добавок к стандартному рациону холестерин (0,5 г/кг) и Милдронат (50 мг/кг) ежедневно. Контрольная группа кроликов получила только холестерин. К концу срока эксперимента определялись липиды сыворотки крови. Животные были убиты, и определялось содержание холестерина в аорте.

Под влиянием высокого количества холестерина в рационе у всех подопытных животных резко повысился уровень ХС и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. В группе кроликов, получивших также Милдронат, уровень липидов в сыворотке крови также был повышен и статистически достоверно не отличался от контрольной группы. Однако концентрация

холестерина в аорте в группе кроликов, получивших Милдронат, была значительно ниже ( $4,6 \pm 2,1$  мг/г), чем в контрольной группе кроликов ( $10,8 \pm 0,7$  мг/г).

**Vilskersts R.** и соавторы сравнительно недавно опубликовали статью [27] о результатах влияния 4-месячного лечения apoE/LDLR-/- мышей Милдронатом на развитие атеросклероза и концентрацию L-карнитина в стенке артерий. Экспериментальные животные получали Милдронат в дозах 30 и 100 мг/кг веса. Параметры липидного профиля определялись в плазме крови, а атеросклеротические изменения анализировались в аорте и в аортальном синусе. L-карнитин определялся в ткани аорты после 2-х недельного лечения препаратом в дозе 100 мг/кг веса.

Под влиянием длительного применения Милдроната в дозе 100 мг/кг было отмечено статистически достоверное снижение размеров атеросклеротических бляшек в аорте, несколько снизился уровень свободного холестерина. Также на фоне 2-х недельного применения Милдроната было отмечено снижение концентрации L-карнитина в тканях аорты.

***По мнению авторов, под влиянием длительного лечения Милдронатом происходит замедление прогрессирования атеросклеротического процесса.***

**Экспериментальные работы, проведенные в течение последнего десятилетия, свидетельствуют об исключительной важности второго компонента действия Милдроната - способности повышать активность синтеза NO. Данный эффект, по-видимому, опосредован повышением уровня  $\gamma$ -бутиробетаина и определяет т.н. NO-зависимый механизм действия Милдроната.**

**Dzintare M.** и соавторы [28] изучали влияние Милдроната на синтез NO. Для эксперимента использовались крысы линии Wistar. Было проведено несколько серий экспериментов: с введением Милдроната (50 мг/кг),  $\gamma$ -бутиробетаина (50 мг/кг) и комбинации обоих препаратов интраперитонеально. В некоторых экспериментах был также введен ингибитор NO синтазы N<sup>w</sup>-нитро-L-аргинин (50 мг/кг). Концентрация NO в различных тканях организма крыс определялась после их декапитации, используя метод электронно-парамагнетического резонанса.

Было установлено, что спустя 30 минут после введения Милдроната увеличилось количество NO как в головном мозге, так и в сердце крыс.  $\gamma$ -бутиробетаина увеличил количество NO лишь в мозжечке. Комбинация Милдроната и  $\gamma$ -бутиробетаина вызывала наиболее резкое повышение уровня NO, которое сохранялось 2 часа. Введение ингибитора синтазы NO предотвращало воздействие Милдроната и комбинации Милдроната с  $\gamma$ -бутиробетаином на тканевой уровень NO.

**Таким образом, был сделан вывод о том, что влияние Милдроната на синтез NO может объяснить механизм некоторых наблюдавшихся быстро наступающих эффектов Милдроната.**

**Krivtsova E.I.** и соавторы [29] в экспериментах на кроликах доказали эффект Милдроната на увеличение активности NO синтазы в мозгу и в плаценте. Высказано предположение о возможности применения Милдроната при плацентарной недостаточности для предупреждения гипоксии плода.

**Liepinsh E.** и соавторы в 2006 году опубликовали первое экспериментальное доказательство того, что длительное применение Милдроната не только снижает концентрацию карнитина, но и вызывает статистически достоверное увеличение концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина [30]. Была определена концентрация Милдроната и  $\gamma$ -бутиробетаина в плазме и в гомогенатах сердечной ткани 2-х групп крыс линии Wistar: 1) получавших Милдронат интраперитонеально (100 мг/кг) ежедневно в течение 4 недель и 2) получавших физиологический раствор (контрольная группа). Средняя концентрация карнитина и  $\gamma$ -бутиробетаина у крыс, получавших физиологический раствор, была  $72.6 \pm 4.7$  и  $2.3 \pm 0.1$   $\mu\text{mol/L}$  соответственно. Средняя концентрация Милдроната в плазме увеличивалась постепенно и достигала плато (более 30  $\mu\text{mol/L}$ ) после 14 дней лечения. Средняя концентрация свободного карнитина в группе Милдроната снижалась в течение первой недели эксперимента, после чего стабилизировалась на уровне 25  $\mu\text{mol/L}$ , а концентрация  $\gamma$ -бутиробетаина на уровне 12  $\mu\text{mol/L}$  уже после 10 дней введения Милдроната. Таким образом, средняя концентрация свободного карнитина в плазме снижалась 3-хкратно, а концентрация  $\gamma$ -бутиробетаина увеличивалась более чем в 5 раз. В гомогенатах сердечной ткани средняя концентрация свободного карнитина в плазме снижалась 2-хкратно уже после 3-х дней применения Милдроната. В то же время концентрация  $\gamma$ -бутиробетаина увеличивалась примерно в 7 раз.

**Согласно заключению авторов, динамика карнитина и  $\gamma$ -бутиробетаина, коррелирующая с кардиопротективным эффектом Милдроната, является одним из доказательств модуляции энергетического обмена препаратом.**

**Kirimoto T.** и соавторы [31] дают подробный обзор экспериментальных исследований Милдроната, а также данных токсикологического анализа. В терапевтически эффективных дозах токсических эффектов у Милдроната не наблюдалось.

С вышесказанным согласуются данные **Liepinsh E.** и соавторов [32]. С целью изучения долгосрочного влияния Милдроната на функции сердца и функциональное состояние печени осуществлялось применения Милдроната у крыс линии Wistar в дозах 100, 200 или 400 мг/кг веса перорально в течение 4, 8 или 12 недель. Дополнительно мониторировали липидный профиль, концентрацию Милдроната, L-карнитина и  $\gamma$ -бутиробетаина в тканях. Гистологическое изучение печеночной ткани и оценка биохимических маркеров функционального состояния печени показали их колебания в пределах нормы.

**Авторам было сделан вывод о том, что длительное лечение Милдронатом не влияет отрицательно на функцию сердца и не вызывает нарушения функции печени.**

**Kirimoto T.** и соавторы [31], обобщая данные анализа механизма действия Милдроната и его воздействия на сердечно - сосудистую систему, делают вывод, что Милдронат является уникальным кардиопротективным средством для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), которое обладает способностью регулировать активность  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы саркоплазматического ретикулула. Милдронат защищает ишемизированный миокард, модулируя метаболизм миокарда и предотвращая ремоделирование и гипертрофию сердца столь же эффективно, как и каптоприл. Милдронат восстанавливает активность  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы в саркоплазматическом ретикулуле путем увеличения синтеза АТФ, активируя гликолиз. Эти свойства Милдроната, по мнению авторов обзора, позволяют ожидать снижение летальности, улучшение толерантности к физической нагрузке и прогноза в целом при применении Милдроната в комплексном лечении ХСН.

## 2.2. Фармакологические и клинические исследования I - ой фазы

**Kirimoto T.** и соавторы [31] приводят данные своих исследований безопасности, фармакологического действия и фармакокинетики у 16 здоровых добровольцев после однократного приема Милдроната в дозе от 25 до 1200 мг. При этом не было выявлено значимых изменений клинико - лабораторных параметров. Из побочных явлений были отмечены лишь расстройства желудка и ортостатическая гипотензия при дозах свыше 50 мг, которые трактуются как вероятно не связанные с применением Милдроната.

В другом исследовании 12 здоровых добровольцев препарат получали *per os* в дозах 400, 600 или 800 мг 2 раза в день в течение 8 дней. Побочные эффекты при повторном применении - боль в животе, жидкий стул, ортостатическая гипотензия, головная боль – трактуются

как вероятно не связанные с применением Милдроната. Также как и в первом исследовании не было отмечено значимых изменений клинико - лабораторных показателей.

Основные результаты, полученные при однократном применении Милдроната: повышение максимальной концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ) и площади под кривой времени-концентрации (AUC) пропорционально повышению дозы; время достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) при назначении Милдроната натощак - 1–2 часа; время полувыведения Милдроната ( $t_{1/2}$ ) - 4 часа; повышение  $t_{max}$  после однократной дозы 0,4 г *per os* при назначении Милдроната после еды.

Основные результаты, полученные при повторном применении Милдроната: достижение уровня *steady-state* в плазме крови - 72–96 часа после первой дозы Милдроната.

Недавно китайскими ученым **Peng Y.** с соавторами [33] были опубликованы фармакокинетические данные Милдроната в плазме крови у здоровых добровольцев. После внутривенной инъекции Милдроната в дозе 250, 500 и 1000 мг время  $t_{1/2}$  составляло  $5,56 \pm 1,55$ ,  $6,46 \pm 1,07$  и  $6,55 \pm 1,17$  часов соответственно. Повышение  $C_{max}$  и  $AUC_{0-24}$  было пропорционально повышению дозы.

Исследование фармакокинетических параметров после мультидоз внутривенно (500 мг два раза в день) показало следующее:  $t_{1/2}$  было  $15,34 \pm 3,14$  часов;  $C_{max}$  составляло  $25,50 \pm 3,63$  мкг/мл;  $AUC_{0-24}$  составила  $58,56 \pm 5,57$  мг/ч/л. Время полувыведения  $t_{1/2}$  и площадь под кривой времени-концентрации  $AUC_{0-24}$  существенно отличались при сравнении данных после однократного и многократного введения.

**Авторам был сделан вывод о том, что имеет место аккумуляция Милдроната в плазме.**

**Zhang J.** и соавторы [34] тоже исследовали фармакокинетические особенности Милдроната у 40 здоровых китайских добровольцев, которые были рандомизированы в зависимости от одноразовой дозы 250, 500, 1000, 1250 или 1500 мг Милдроната *per os*. Лица, которые получили 500 мг, перешли на фазу многократного приема и принимали 500 мг 3 раза в день в течение 13 дней. Концентрация препарата в плазме анализировалась, используя ультраэффективную жидкостную хроматографию совместно с масс-масс спектрометрией (UPLC-MS/MS). Было установлено, что AUC Милдроната и  $C_{max}$  увеличивались пропорционально приросту доз,  $t_{1/2}$  зависило от дозы и имела место аккумуляция Милдроната после многократного приема. Наблюдалась хорошая толерантность к препарату.

Латвийским ученым **Liepinsh E.** и соавторами [35] в 2011 году опубликованы оригинальные данные о влиянии длительной терапии Милдронатом на динамику концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина и L-карнитина. Было обследовано 17 здоровых добровольцев (8 мужчин и 9 женщин), которые принимали Милдронат по 500 мг 2 раза в день перорально в течение 4-х недель. Концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина, L-карнитина и Милдроната определялись в плазме и моче. В конце 4-ой недели концентрация L-карнитина в плазме снизилась на 18% по сравнению с исходным показателем, концентрация  $\gamma$ -бутиробетаина увеличилась в 2.2 раза. Концентрация Милдроната в ходе лечения увеличивалась постепенно и достигала плато между 1-ой и 2-ой неделями лечения. Динамика концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина, L-карнитина и Милдроната в моче была сходной.

***Таким образом, впервые проведено одновременное изучение динамики концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина, L-карнитина и Милдроната у людей.***

### **3. Клиническое применение Милдроната® в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы**

---

Полученные экспериментальные данные о влиянии Милдроната на различные модели сердечной недостаточности подтверждены также и данными клинических исследований. Показано, что, как при однократном внутривенном введении Милдроната, так и при длительном лечебном курсе наблюдалось улучшение самочувствия больных, возрастание физической работоспособности, улучшение инотропной функции миокарда (сердечной систолы и минутного объема, а также возрастание фракции выброса), снижение частоты развития нарушений сердечного ритма, уменьшение венозного застоя в малом кругу кровообращения, уменьшение сопротивления периферических кровеносных сосудов и возрастание периферического кровотока.

## 3.1. Ишемическая болезнь сердца

### 3.1.1. Острый инфаркт миокарда

Одно из первых исследований влияния Милдроната при инфаркте миокарда было проведено **Виноградовым А.В.** и соавторами [36]. Они исследовали влияние Милдроната (внутривенно 3 мг/кг 1 раз в сутки в течение первых трех суток после поступления больного в стационар) на развитие очага некроза при ИМ. У всех больных определяли массу и скорость формирования очага некроза путем прекардиального картирования ЭКГ. При невозможности применения ЭКГ (в случае нарушения ритма и проводимости) использовали биохимический метод расчета массы некроза по данным серийного определения активности фракции МВ креатинфосфокиназы. Под наблюдением авторов находились 136 больных контрольной группы, получавших традиционное лечение ИМ, и 109 больных, получавших дополнительно Милдронат.

*Эффективность Милдроната при остром инфаркте миокарда остается во многих аспектах неясной.*

Конечная масса некроза миокарда в обеих группах статистически достоверно не отличалась, однако темпы некротизации миокарда в первые сутки заболевания под влиянием Милдроната были более медленными. В связи с этим в контрольной группе отмечено более тяжелое течение острого инфаркта миокарда (ОИМ) - чаще развивался кардиогенный шок и левожелудочковая недостаточность, выше была летальность. Данные явления прослеживались как при первичном, так и повторном ИМ.

Этой же группой исследователей [37] было проведено клиническое изучение Милдроната у 55 больных с ИБС, которые были разделены на две группы. В первую группу вошли 30 больных стабильной стенокардией напряжения (ССН). Вторую группу составили 25 больных ИМ в восстановительном периоде (на 20-25 сутки в начале заболевания), осложненном левожелудочковой недостаточностью.

Оценка лечебного эффекта Милдроната было проведена за 1 час после внутривенного введения 250 мг Милдроната (сравнивались данные велоэргометрии (ВЭМ) до и после введения Милдроната). В первой группе был отмечен достоверный положительный эффект. Во второй группе статистически достоверного эффекта выявлено не было.

**Арутюнов Г.П.** и соавторы [38] сравнивали течение и исход острого инфаркта миокарда 136 больных контрольной группы, получавших традиционное лечение, с группой 109 пациентов, получавших также Милдронат внутривенно в дозе 3 мг/кг 1 раз в сутки в течение первых трех дней стационарного лечения.

У всех больных определяли массу и скорость формирования очага некроза методом прекардиального картирования ЭКГ или (в случаях нарушений ритма и проводимости) методом расчета массы некроза по данным серийного определения активности фракции МВ креатинфосфокиназы. Было выявлено, что использование Милдроната в остром периоде инфаркта миокарда замедляет формирование очага некроза. С этим авторы связывают уменьшение процента ранних осложнений (кардиогенного шока, левожелудочковой недостаточности, нарушений ритма и проводимости, острой аневризмы сердца) и летальности в группе больных, получивших в лечении ИМ Милдронат.

**Семиголовский Н.Ю.** [39] обследовал 620 больных с острым инфарктом миокарда, из которых 385 больных составили контрольную группу, а в подгруппах по 25-40 человек в остром периоде заболевания дополнительно к традиционной терапии добавили антигипоксанты. Как антигипоксанты (в каждой подгруппе один из них) использовались олифен, амтизол, пирацетам, Милдронат, триметазидин, рибоксин, убихинон, цитохром С, оксибутират лития, бемитил. Милдронат был назначен в виде инъекций по 5 мл 10% раствора внутривенно один раз в сутки. Эффект рассчитывался по сложной методике с учетом не только летальности, осложнений и рецидивов инфаркта, но также ряда показателей инструментальных и лабораторных исследований.

Автором было сделано заключение, что антигипоксанты являются действенными средствами метаболической коррекции у больных ОИМ, что сопровождается улучшением клинического течения заболевания и снижением частоты осложнений и летальности. Наиболее выраженными защитными свойствами по данным автора обладали пирацетам, оксибутират лития и убихинон, несколько менее активны цитохром С, рибоксин, Милдронат и олифен. Остальные - в том числе триметазидин, по данным автора были неэффективными.

**Тюриков П.Ю.** и соавторы [40] изучали кардиопротективное действие Милдроната у пациентов в условиях острой и хронической ишемии миокарда. В открытое рандомизированное параллельное исследование было включено 24 пациента с мелкоочаговым ИМ (не позже 3<sup>го</sup> дня после манифестации заболевания) и 28 пациентов со ССН II - III функционального класса (ФН), подтвержденной клинически и инструментально.

Милдронат назначался по схеме: в первые 10 дней - внутривенно струйно по 5 мл/сут 10% раствора, далее до 1 мес. по 750 мг/сут *per os*. Данное лечение осуществляли на фоне «стандартной терапии» этих категорий больных: бета-адреноблокаторы и/или ингибиторы АПФ и/или блокаторы кальциевых каналов; пролонгированные нитраты, антиагреганты и/или антикоагулянты. Оценка выраженности кардиопротективного действия проводили на основании изменения параметров трансмитрального потока при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ), на 10<sup>ый</sup> день и в конце 1-ого месяца лечения. У 100% больных до лечения имела диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ того или иного типа и выраженности. Контрольные группы составляли: 22 пациента с мелкоочаговым ИМ и 24 пациента со ССН II-III ФК, получающих только препараты «стандартной терапии».

Результаты: у больных с ИМ при применении Милдроната на 10-ые сутки отмечалась нормализация диастолической функции (ДФ) в 20,8% случаев, тогда, как в контроле - у 13,6% больных. К окончанию лечения количество пациентов с нормальными показателями трансмитрального потока составило соответственно 33,3% и 18,8% ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что данная нормализация ДФ наблюдалась только у пациентов, имеющих ДД ЛЖ I типа. В группах пациентов со ССН II-III ФК выявлена аналогичная закономерность. В опытной группе нормализация ДФ к окончанию лечения отмечалась у 51,1%, в контрольной группе у 37,5 % ( $p < 0,05$ ).

***Согласно заключению авторов, Милдронат оказывает кардиопротективное действие по данным ДФ на ЛЖ как в условиях острой, так и хронической ишемии. Чем глубже нарушение ДФ, тем менее эффективно применение Милдроната.***

**Латфуллин И.А.** с соавторами [41] изучали влияние терапии Милдронатом на клинико-функциональные показатели в остром периоде инфаркта миокарда с оценкой качества жизни у 80 пациентов, которые были разделены на 4 группы: 1-ая группа — больные ОИМ с зубцом Q или комплексом QS, [16 мужчин и 4 женщины в возрасте  $44 \pm 2,4$  -  $76,9 \pm 0,8$  года]; 2-я группа - больные ОИМ без зубца Q [12 мужчин и 8 женщин в возрасте  $42 \pm 1,3$  -  $75,4 \pm 1,6$  года]; 3-я группа - больные ОИМ с зубцом Q или комплексом QS на стандартной терапии [11 мужчин и 9 женщин в возрасте  $36 \pm 1,3$  -  $76 \pm 1,1$  года]; 4-я группа — больные ОИМ без зубца Q на стандартной терапии [13 мужчин и 7 женщин в возрасте  $39 \pm 2,4$ — $73,9 \pm 0,8$  года]. Анализ динамики данных ЭКГ динамики ОИМ у пациентов групп сопоставления позволил установить, что средние сроки формирования подострой стадии ОИМ (возвращение сегмента ST к изолинии) были на 5,4 сут ОИМ у пациентов групп лечения Милдронатом и на 5,5 сут заболевания - у пациентов на стандартной терапии. Достоверная динамика выявлена

в сроках формирования зубца Т на ЭКГ: у пациентов 1-й и 2-й групп это время составило 1,2 сут, тогда как в группах сравнения - 2,3 сут ( $p=0,049$ ). У пациентов при лечении Милдронатом в течение 1 мес. достоверного уменьшения фракции выброса (ФВ) ЛЖ выявлено не было, но наметилась тенденция к повышению конечно-диастолического размера ЛЖ с 52,9 до 54,8%. Однако полученный результат недостоверен ( $p>0,05$ ). Других существенных изменений по данным ЭхоКГ выявлено не было. Количество ангинозных приступов на стандартной терапии и с включением Милдроната отличались достоверно. Так, в 1-ой группе частота ангинозных приступов составила 8, во 2-ой группе — 5 в первые 7 дней; в 3-й и 4-й группах — 11 и 9 соответственно. Количество приема таблеток нитроглицерина сублингвально недостоверно было больше (в среднем на 2 таблетки) в группах со стандартной терапией ИМ (особенно у пожилых пациентов). В группах лечения Милдронатом не было зафиксировано тяжелых повторных ангинозных приступов, в отличие от групп сравнения (у 3 пациентов с ОИМ с зубцом Q и у 1 пациента с ОИМ без зубца Q развилась ранняя постинфарктная стенокардия). Анализ качества жизни выявил недостоверное повышение показателей, ограничивающих социальную активность, и уменьшение слабости, повышение переносимости физической нагрузки (ФН), улучшение памяти у пациентов в основных группах.

***Авторы сделали вывод о том, что включение в комплексную терапию ОИМ Милдроната позволяет ускорить динамику изменений ЭКГ и повысить качество жизни пациентов. Терапия Милдронатом хорошо переносилась больными, не было выявлено ни одного случая аллергической реакции.***

**Тепляков А.Т.** с соавторами [42] изучали антиишемическую эффективность, безопасность и влияние на перфузию миокарда курсовой монотерапии Милдронатом и его комбинации с атенололом у больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с умеренной сердечной недостаточностью (СН). В протокол проспективного контролируемого клинического исследования были включены 47 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, стенокардией напряжения и СН со сниженной толерантностью к ФН. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю группу вошли больные со стенокардией II ФК и СН I-II ФК, во 2-ю группу - со стенокардией II-III ФК и выраженной СН. Больные 1-й группы получали Милдронат в виде монотерапии, больные 2-й группы - в комбинации с атенололом. Показано, что 3-недельная курсовая терапия Милдронатом в дозе 0,75-1,0 г/сут у больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с СН, дает выраженный антиишемический эффект. Назначение Милдроната в дозе 0,75-1,0 г/сут в комбинации с атенололом в дозе 25-50 мг/сут обеспечивает дополнительный антиишемический эффект, не ухудшая гемодинамики,

у пациентов с выраженной СН. Милдронат при курсовой терапии хорошо переносился пациентами с постинфарктной дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с умеренной СН. Частота побочных эффектов при назначении препарата составила 4,2%.

**Ярохно Н.Н.** с соавторами [43] изучали влияние терапии Милдронатом на клинико-функциональные показатели в периоды госпитального и постгоспитального течения ИМ с оценкой качества жизни. В исследование были включены: 30 пациентов в группу лечения Милдронатом и 30 - в группу сравнения, госпитализированных в связи с острым первичным Q-позитивным ИМ давностью до 24 часов, не получавших тромболитическую терапию в связи с наличием к ней официальных противопоказаний. Методом ЭхоКГ было изучено 43 параметра центральной гемодинамики, характеризующих систолическую и диастолическую функцию ЛЖ. Проводилась морфометрия левых отделов сердца, а также изучение основных параметров трансмитрального и трансаортального кровотоков. Милдронат назначался первый раз на 1-2-й день от начала заболевания (при стабилизации артериального давления (АД)) - 3 мг/кг массы тела пациента в/в медленно, в последующие 15 дней - по 500 мг/сут в/в с дальнейшим переходом на *per os* прием в дозе 750 мг/сут (2 капсулы утром + 1 капсула вечером). Общая продолжительность лечения Милдронатом составила 8 недель.

Особое внимание было уделено анализу развития СН у наблюдаемых больных. Было установлено, что в острейшем периоде заболевания острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН) была выявлена в группе лечения Милдронатом у 10 % больных с ФК II, при этом пациенты с проявлениями ФК III (Т. Killip) отсутствовали. Симптоматика ОССН была выявлена у 23% пациентов в группе сравнения, при этом проявления ОССН ФК III (Т. Killip) имели место у 10% больных. К 30-му дню заболевания в группе лечения Милдронатом было выявлено достоверное преобладание пациентов с минимальными проявлениями СН: так количество пациентов с СН I ФК по New York Heart Association (NYHA) классификации было достоверно больше в группе лечения Милдронатом и составляло 33%, тогда как в группе сравнения их было только 20%, а пациентов с проявлениями СН III ФК в группе лечения Милдронатом не выявлено совсем, при этом количество аналогичных больных в группе сравнения составляло 7%. Количество больных с проявлениями СН II ФК было сопоставимо в обеих группах и составляло соответственно 67% в группе лечения и 73% в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). Было установлено, что включение Милдроната в комплексную терапию ОИМ и постинфарктного кардиосклероза благоприятно влияет на динамику сегмента ST и зубца T в острый период, позволяет достоверно повысить толерантность к ФН у пациентов с умеренными

и выраженными проявлениями ХСН к 30 дню ОИМ и к восьмой неделе постинфарктного кардиосклероза, способствует улучшению сократительной способности миокарда ЛЖ и улучшению диастолического наполнения полости ЛЖ. Также было отмечено, что применения Милдроната коррелирует с существенным повышением качества жизни больных в отдаленном постинфарктном периоде, хорошо переносится всеми пациентами.

**Михин В. П. и Кольцова О. Н.** [44] в 2012 г. опубликовали данные изучения влияния Милдроната в составе комплексной терапии больных, перенесших ИМ, в период постгоспитальной реабилитации на восстановление систоло-диастолической функции ЛЖ и физическую толерантность. Было проведено открытое рандомизированное исследование 2-х групп мужчин - контрольной группы и основной группы (по 50 человек,  $53,8 \pm 2,7$  лет), перенесших за 4 нед. до включения ИМ (в 70% Q-ИМ, в 30% - трансмуральный) со стабильной постинфарктной стенокардией II ФК и фракцией выброса  $> 35\%$ . Медикаментозная терапия, включала метопролол (75-150 мг/сут), изосорбидмононитрат (40 мг/сут), аспирин (100 мг/сут), клопидогрел (75 мг/сут), аторвастатин (20-40 мг/сут), эналаприл (2,5-5 мг/сут) в обеих группах, которая, в основной группе дополнялась приемом Милдроната (1,5 г/сут в течение 3-х мес.) Период наблюдения 1 год. Оценивали физическую толерантность: велоэргометрия, тест с 6-минутной ходьбой. Методом доплерэхокардиографии изучали систоло-диастолическую функцию ЛЖ с расчетом ФВ, скорости раннего и позднего трансмитрального потоков (Е/А) величины DTE, времени изовольмического расслабления (IVRT) ЛЖ, конечного диастолического давления с выделением I ( $E/A < 1$ ;  $DT_e > 0,220$  мс) и II ( $E/A > 1,5$ ;  $TE < 0,150$  мс) типов диастолической дисфункции. Применение Милдроната ускоряло восстановление физической толерантности, увеличивая пороговую мощность при ВЭМ, скорость и пройденный путь при проведении теста 6 мин. ходьбы. Милдронат улучшал параметры систоло-диастолической функции ЛЖ как при I, так и II типе ДД: повышал ФВ, снижал конечного - диастолического давления. При I типе ДД - увеличивались Е/А, IVRT, снижалось  $DT_e$ . При II типе ДД изменения носили позитивный, но иной характер: Е/А сократилось, IVRT возросло.

***По мнению авторов, включение Милдроната в комплексную терапию больных ИМ в период постгоспитальной реабилитации ускоряет восстановление физической толерантности, оказывает позитивное влияние на состояние параметров систолической и диастолической функций ЛЖ.***

**Сахарный диабет**, в основе развития которого лежат нарушения метаболизма и будучи одним из ведущих факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых забо-

леваний, значительно усложняет течение постинфарктного периода. Применение цитопротекторов у больных ИМ с точки зрения коррекции нарушений углеводного обмена является оправданным.

**Стаценко М.Е.** с соавторами [45] обследовали 60 пациентов в возрасте 45-70 лет, страдающих ХСН II-III ФК в раннем постинфарктном периоде и СД 2-го типа в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена и автономной кардиальной нейропатией. Больные получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, симвастатином. Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались гликлазид или метформин. Пациентам 1-й группы (n=30) в дополнение к базисной терапии назначался Милдронат в дозе 1 г/сут. Продолжительность исследования составила 16 недель. Исследовали динамику показателей вариабельности сердечного ритма, качества жизни больных с сердечной недостаточностью, систолическую и диастолическую функции, а также ряд метаболических показателей, отражающих состояние углеводного и липидного обмена. Показано, что кардиопротектор Милдронат в составе комплексной терапии ХСН у больных СД 2-го типа с автономной кардиальной нейропатией обладает достоверным положительным влиянием на течение последней, антишемическим эффектом, снижает степень выраженности сердечной недостаточности и улучшает качество жизни пациентов с СН, оказывает благоприятное влияние на липидный и углеводный обмены, что имеет особое значение для больных СД 2-го типа.

***Подводя итоги работ, посвященных применению Милдроната при инфаркте миокарда, следует признать, что реальная эффективность Милдроната в первые дни заболевания ИМ в настоящее время остается неуточненной. Вряд ли оптимальным в ряде исследований [36-38] является краткосрочное (однократное или в течении только первых трех дней) применение Милдроната, поскольку для развития максимального терапевтического действия Милдроната требуется время. Рациональным представляется курсовое применение Милдроната в реабилитационном периоде лечения инфаркта миокарда [42,43], что, однако, не исключает целесообразности начала применения Милдроната с первого дня развития инфаркта (и до инфаркта в случаях нестабильной стенокардии) с учетом экспериментальных работ, свидетельствующих о протективной роли Милдроната в развитии острой ишемии миокарда [16,17,22].***

### 3.1.2. Стабильная стенокардия

Положительный эффект Милдроната при лечении ишемической болезни сердца со стенокардией отражен во многих публикациях 90-х годов прошлого столетия, но эти исследования в большинстве случаев не соответствуют современным требованиям к изучению эффективности лекарственного средства. Поэтому в обзоре работ, относящихся к данной теме, в основном использованы результаты исследований, в дизайне которых соблюдены требования доказательной медицины, т.е. результаты проспективных рандомизированных исследований в параллельных группах. Однако основное внимание уделено всем известным проспективным рандомизированным, двойным слепым исследованиям.

Для оценки эффективности лечения ИБС со стенокардией авторами в основном использованы следующие показатели эффективности:

- 1) уменьшение частоты и тяжести приступов,
- 2) уменьшение суточного потребления нитратов,
- 3) появление депрессии ST сегмента или болей при более высоких нагрузках (по данным ВЭМ),
- 4) увеличение толерантности к физической нагрузке,
- 5) уменьшение потребления кислорода при нагрузке.

В отдельных работах оценивались также изменения ЭхоКГ показателей, эндотелиальная функция, уровень липидов крови и нарушения ритма сердца.

Одно из первых плацебо-контролируемых исследований провели **Карпов Р.С.** и соавторы [46], которые изучили эффективность лечения Милдронатом (внутривенно 10 мл 10%-ого раствора в течении 14 дней) у 50 больных с ИБС и стабильной стенокардией. Под влиянием Милдроната было достигнуто статистически достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке с увеличением объема выполненной работы и максимального потребления кислорода на пороговом уровне нагрузки в мл/мин/кг.

#### **Милдронат**

##### **при лечении стабильной стенокардии:**

1. Улучшает толерантность к физической нагрузке (по всем основным параметрам велоэргометрии);
2. Обладает антиангинальным эффектом, уменьшает потребность применения нитратов;
3. Улучшает самочувствие и качество жизни больных;
4. Улучшает систолическую и диастолическую функцию ишемизированного миокарда;
5. Улучшает эндотелиальную функцию и липидный профиль.

На фоне курса лечения Милдронатом было выявлено также небольшое снижение уровня ХС и холестерина ЛНП.

Под наблюдением **Визира В.А.** [47] было 40 больных с диагнозом ИБС, нестабильная стенокардия. Всем больным была назначена базисная терапия (аспирин, нитраты, бета-адреноблокаторы). Половина (n=20) больных в двухнедельном курсе получали Милдронат внутривенно (10 % 5 мл). В группе Милдроната достоверно снизилась суточная частота ангинозных приступов, больше чем в контрольной группе улучшились ФВ и конечный систолический объем и показатели ЭКГ (при электрокардио-топографическом исследовании в 35 отведениях). Добавление Милдроната к базисной терапии способствовало более быстрому и глубокому регрессу как активности креатинкиназы МВ плазмы крови, так и концентрации Т-тропонина.

В клинике В.А. Визира было обследовано также 60 пациентов с ИБС и стенокардией напряжения II-III ФК. Все больные получили базисную терапию (аспирин, нитраты, бета-адреноблокаторы). 30 больным к лечению был добавлен Милдронат в суточной дозе 0,5 г в течение 3 недель. В этой группе было отмечено снижение суточной потребности нитратов, достоверно больше по сравнению с контрольной группой повысилась толерантность к ФН по данным ВЭМ.

**Скарда И.** и соавторы [48] в рандомизированном проспективном двойном слепом исследовании обследовали 80 больных с ХСН II ФК на фоне ИБС (с ФВ ниже 50 %). Больные были разделены на 5 групп - три группы больных получала Милдронат в различной дозировке (0,5, 1,0 и 1,5 г в день), одна группа получала плацебо, одна группа - дигоксин 0,5 мг. Результаты лечения были оценены после 2 и 6 недель терапии. Для оценки эффекта терапии были использованы ЭхоКГ, Холтеровское мониторирование и ВЭМ.

При ВЭМ были оценены продолжительность нагрузки (проводимой по протоколу с возрастанием нагрузки на 25 ватт спустя каждые 3 минуты), максимальная нагрузка и объем проведенной работы.

Было доказано статистически достоверное улучшение контрактильности миокарда (по данным ЭхоКГ) и толерантности к физической нагрузке (по всем показателям ВЭМ) в группах больных с ИБС, получавших Милдронат 1,0 и 1,5 г в день, и в группе больных, получавших дигоксин. В группе больных, получавших Милдронат в суточной дозе 0,5 г, статистически достоверных изменений упомянутых выше показателей выявлено не было. В отличие от группы больных, получавших дигоксин, в группах Милдроната при Холтеровском мониторировании

было выявлено уменьшение количества вентрикулярных экстрасистол и уменьшение случаев депрессии сегмента ST как причины прекращения ВЭМ нагрузки.

**Кутишенко Н.П.** и соавторы [49] в двойном слепом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании изучили влияние Милдроната на эффективность лечения больных ИБС II и III ФК по классификации Canadian Cardiovascular Society (CCS), получавших стандартную антиангинальную терапию. Период лечения - 6 недель (стандартная терапия + Милдронат 250 мг 2 раза в день первые 2 недели, затем по 500 мг 2 раза в день). Дозированная физическая нагрузка выполнялась на тредмиле. Всего в исследование было включено 60 больных. В конце периода лечения в обеих группах отмечалось увелечение общей продолжительности ФН по сравнению с нагрузками, проведенными на визите рандомизации. В группе Милдроната этот прирост носил достоверный характер ( $p=0,02$ ), в то время как при приеме плацебо достоверных изменений не было. В конце периода лечения в обеих группах по сравнению с исходными данными снизилось количество приступов стенокардии. При этом на фоне приема Милдроната отмечалось достоверное снижение потребности в дополнительном приеме нитроглицерина ( $p=0,02$ ).

***Был сделан вывод о том, что добавление к терапии Милдроната приводит к достоверному приросту переносимости физической нагрузки и уменьшению потребности в дополнительном приеме нитроглицерина.***

**Михно М.М.** с соавторами [50] в 2012 г. опубликовали результаты исследований эффективности и безопасности Милдроната у 46 больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК по CCS в возрасте 50–70 лет. Все пациенты до включения в исследование получали подобранную ранее антиангинальную терапию, которая не менялась в течение всего периода наблюдения. Длительность ИБС колебалась от 1 до 18 лет и составила в среднем  $8,9\pm 4,2$  года. После подписания информированного согласия пациентам проводился тест с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест). Далее пациентам предлагалось заполнить шкалу реактивной и личностной тревожности Спилбергера и Сизтлский опросник качества жизни, после чего они случайным методом распределялись на 2 группы: основную ( $n=30$ ) и группу сравнения ( $n=16$ ). Пациенты основной группы на фоне подобранной антиангинальной терапии получали дополнительно Милдронат 1000 мг внутривенно капельно в течение первых пяти суток, далее - в капсулах по 1000 мг в сутки (по 500 мг утром и вечером). Пациенты группы сравнения продолжали прием подобранной антиангинальной терапии. Наблюдение за пациентами обеих групп проводилось в течение 5 недель. На фоне при-

ема Милдроната наблюдалось достоверное ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными данными уменьшение количества приступов стенокардии и потребности в дополнительном приеме короткодействующего нитроглицерина на 67% и 70% соответственно. В группе сравнения достоверных различий в уменьшении значений анализируемых показателей (снижение на 30% и 23% соответственно) не было ( $p > 0,5$ ). При применении Милдроната отмечалось увеличение продолжительности периода до появления критериев прекращения пробы (прирост времени в среднем составил 36% ( $p < 0,001$ ), в то время как в группе сравнения достоверных изменений получено не было (15%,  $p = 0,18$ ).

Кроме того, в группе лечения Милдронатом отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение аэробной работоспособности миокарда, измеряемой в метаболических единицах, чего не наблюдалось в группе сравнения ( $p = 0,09$ ). Высокая эффективность лечения Милдронатом выражалась в достоверном ( $p < 0,01$ ) увеличении количества баллов по всем разделам оценки качества жизни: увеличилась физическая активность пациентов, уменьшились болевые ощущения в грудной клетке (шкала стабильности стенокардии), уменьшилась частота приступов стенокардии, увеличились удовлетворенность лечением и представления о течении заболевания. В группе сравнения достоверное ( $p < 0,01$ ) улучшение качества жизни определялось лишь по шкалам частоты приступов стенокардии, удовлетворенности лечением и отношения к болезни.

***По заключению авторов, применение Милдроната у пациентов со стабильной стенокардией позволяет значительно снизить частоту ангиальных приступов, существенно уменьшить потребность пациентов в короткодействующих нитратах, повысить переносимость физической нагрузки.***

**Несколько исследований посвящено влиянию Милдроната на состояние пациентов со стабильной стенокардией до и после коронарной реваскуляризации.**

**Гордеев И.Г.** с соавторами [51] изучали эффективность применения Милдроната у 149 пациентов со стабильной стенокардией II - III ФК в возрасте от 41 до 75 лет, которым проводилось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения или чрескожное коронарное вмешательство.

Пациентам первой группы (n=79) к лекарственной терапии, применяемой для лечения ИБС, в предоперационном периоде был добавлен препарат Милдронат в дозировке 750 мг в сутки в течение трех дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю. Вторая группа - контрольная (n=70), пациенты которой не получали лекарственные препараты метаболического действия. Оценивали общую и локальную сократимость миокарда ЛЖ с помощью ЭхоКГ исследования за 10-15 дней до проведения реваскуляризации, за 2-3 дня до операции на фоне терапии и через 10-12 дней после проведения операции.

Исследовали динамику состояния перекисного окисления липидов и защитных антиоксидантных систем у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, в первые сутки после операции, для чего производился забор крови до, через 6 и 24 часа после проведения операции; у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству - за 10-15, за 2-3 дня до проведения операции и в первые сутки после реваскуляризации. Выявлено, что применение кардиопротектора Милдроната в предоперационном периоде способствует снижению содержания продуктов свободнорадикального окисления в крови пациентов, что связано с активацией защитных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаз и глутатионпероксидазы.

В другой работе **Гордеев И.Г.** с соавторами [52] опубликовали результаты исследования, в котором участвовали 149 пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК в возрасте от 41 до 75 лет. Пациентам проводилось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения или чрескожное коронарное вмешательство. Пациентам первой группы (n=79) к лекарственной терапии, применяемой для лечения ИБС, в предоперационном периоде был добавлен препарат Милдронат в дозировке 750 мг в сутки в течение трех дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю. Вторая группа (контрольная, n=70), в которой пациенты не получали лекарственные препараты метаболического действия. Оценивали общую и локальную сократимость миокарда ЛЖ с помощью ЭхоКГ исследования за 10-15 дней до проведения реваскуляризации, за 2-3 дня до операции на фоне терапии и через 10-12 дней после проведения операции.

***По заключению авторов, что применение кардиопротектора Милдроната в предоперационном периоде способствует улучшению общей и локальной сократимости миокарда на фоне лечения еще до проведения операции с последующим достоверным улучшением после проведения реваскуляризации, а также способствует ограничению послеоперационной дисфункции миокарда ЛЖ, вызванной реперфузией во время реваскуляризации.***

## **Ряд исследователей посвятили свои работы изучению свойств эндотелия и липидного профиля при применении Милдроната в клинике ИБС.**

Так, **Сергиенко И.В.** с соавторами [53] изучали влияние терапии корректором метаболизма Милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. В исследование было включено 60 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-IV ФК. Больным основной группы (n=30) на фоне стандартной терапии проводили лечение Милдронатом в дозе 1000 мг в сутки на протяжении 3-х месяцев. Больные группы сравнения (n=30) продолжали получать подобранную стандартную терапию. Определяли уровень ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП, аспаратаминотрансаминазы (АСТ), аланинаминотрансаминазы (АЛТ), креатинкиназы, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), липопротеида (α) (Лп(α)), оксида азота (по содержанию  $\text{NO}^3^-$ ). Выполняли исследование поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии.

При этом было установлено, что у пациентов основной группы достоверных отличий ХС, ХС ЛПВП и ТГ до и на фоне терапии Милдронатом не наблюдается. Через 3 месяца терапии Милдронатом отмечено снижение уровня ХС ЛПНП (исходно  $3.06 \pm 1.32$ , на фоне терапии  $2.7 \pm 1.0$  ммоль/л,  $p < 0.05$ ). У больных, получавших Милдронат, отмечено достоверное снижение уровня СРБ - с  $1,5 \pm 1,8$  до  $1,0 \pm 1.1$  мг/л ( $p < 0,01$ ) и отсутствие достоверного снижения уровня ИЛ-6 - исходно  $3,7 \pm 2,3$  до  $3,4 \pm 1,8$  пг/мл ( $p > 0,05$ ). В обеих группах не было достоверного изменения уровня Лп(α). После проведения терапии отмечено недостоверное увеличение поток - зависимой вазодилатации. На фоне терапии Милдронатом отмечено повышение уровня  $\text{NO}^3^-$  в сыворотке крови: исходно  $33,5 \pm 10,0$  мкмоль/л, на фоне терапии  $44,1 \pm 32,3$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ).

***По заключению авторов, использование корректора метаболизма Милдроната приводит не только к антиангинальному и антиишемическому эффекту, но и изменяет липидный спектр, снижая уровень ХС ЛПНП и СРБ, важного фактора воспаления у больных ИБС, и повышает содержание  $\text{NO}^3^-$ , регулирующего эндотелиальную функцию. Следовательно, добавление Милдроната к стандартной терапии у пациентов с ИБС может способствовать достижению целевых уровней липидов на фоне приема статинов в более высоком проценте случаев. Снижение уровня СРБ, раннего маркера воспалительных процессов, позволяет надеяться, что корректоры метаболизма участвуют и в процессе стабилизации атеросклеротической бляшки, внося свой вклад в предупреждение развития острых коронарных событий.***

**Тюриков П.Ю.** [54] изучал влияние Милдроната на липидный профиль плазмы и функцию клеток эндотелия у 22 пациентов в возрасте 49-65 лет со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, верифицированной при выполнении стандартного ВЭМ теста. При создании выборки руководствовались следующими критериями включения: мужчины и женщины в возрасте 40-65 лет; по данным ВЭМ теста - горизонтальное смещение сегмента ST > 1,5 мм; по данным анкетирования - пациенты, ранее не принимавшие Милдронат и получающие лечение бета-адреноблокаторами + пролонгированные нитраты не < 4 мес. и наличие острого коронарного синдрома в анамнезе > 6 мес. назад; пациенты, не имеющие ожирение, СД и артериальной гипертензии (АГ). Исследование проводилось с рандомизацией пациентов с момента подписания информированного согласия на две группы: испытуемую (n=11), контрольную (n=11). Пациенты испытуемой группы получали Милдронат в суточной дозе 750 мг. Исследование проводилось в течение 2 месяцев с тремя контрольными точками: до начала, 1 мес., 2 мес. лечения. Определяли следующие показатели липидного спектра плазмы: ХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Эндотелиальную дисфункцию оценивали в стандартной методике D. Celermajer с реактивной гиперемией.

Выявлено, что на фоне терапии Милдронатом отмечается снижение ХС на 9,4 % ( $p < 0,05$ ) и холестерина ЛПНП на 8,7% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с началом лечения, в контрольной группе ХС и содержание холестерина ЛПНП не изменялись. ЛПВП и ТГ, как в контроле, так и в испытуемой группе достоверно не изменялись. Большой интерес представляют данные ультразвукового исследования (УЗИ) плечевой артерии. Объемный кровоток в пробе с реактивной гиперемией увеличился к 1 мес. лечения на 11,7%, а на 2 мес. лечения составлял на 17% больше от исходного ( $p < 0,04$ ). Изменение диаметра плечевой артерии в испытуемой группе 14,3% от исходного и к окончанию лечения было в среднем на 5,25% больше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига достоверно увеличилась по сравнению с контрольной группой на 6,5%.

**Автор делает вывод о том, что Милдронат положительно влияет на липидный профиль плазмы крови, снижая уровень ХС преимущественно за счет ХС ЛПНП. Включение Милдроната в стандартную схему лечения у больных стабильной стенокардией напряжения вызывает нормализацию функции эндотелия.**

**Хлебодаров Ф.Е.** с соавторами [55, 56] провели сравнительную оценку влияния кардиоцитопротекторов (Милдронат, триметазидин) на функциональную активность сосудистого эндотелия, а также, физическую толерантность и суточный профиль АД у больных артериальной гипертензией (n=60) и стабильной стенокардией (n=82) на фоне антианги-

нальной терапии бета-адреноблокаторами, нитратами либо гипотензивной терапией энлаприлом.

Установлено, что включение кардиопротекторов в состав комплексной терапии увеличивает степень эндотелийзависимой вазодилатации, снижает выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, способствует уменьшению величины комплекса интима-медиа, что сочетается с приростом физической толерантности у больных стенокардией и улучшением суточного профиля АД при артериальной гипертонии.

Установлена способность Милдроната улучшать морфофункциональные параметры сосудистого эндотелия.

**Несмотря на большое количество исследований эффективности Милдроната при ИБС, до конца нерешенным оставался вопрос о наиболее эффективной дозе препарата.**

Этот вопрос был решен в результате многоцентрового проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо - контролируемого клинического исследования II фазы МИЛСС I (Эффективность и безопасность Милдроната при лечении пациентов со Стабильной Стенокардией) с 5 параллельными группами пациентов [57].

Исследования проводились в 74-х центрах 4-х стран. Целью проведения исследования было изучение эффективности и безопасности Милдроната в сочетании со стандартной терапией у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК по классификации CCS, начавшейся, как минимум, за 3 месяца до включения в исследование. В качестве первичного критерия эффективности было принято изменение продолжительности выполнения физической нагрузки при проведении ВЭМ после 12-недельного периода лечения по сравнению с исходными показателями.

Исследование завершили 512 пациентов, которые были рандомизированы в 5 группах: плацебо группа и 4 группы, получавшие различные дозы Милдроната: 50 мг два раза в день, 150 мг два раза в день, 500 мг два раза в день, 1500 мг два раза в день. Результаты исследования показали, что после лечения продолжительность выполнения ФН пациентами, принимающими Милдронат, статистически достоверно увеличилась только в группах 500 мг и 1500 мг два раза в день (рис 3).

Интересно отметить, что средняя продолжительность ФН после лечения Милдронатом в группе пациентов старше 70 лет возросла только при дозе 500 мг два раза в день (рис.4).

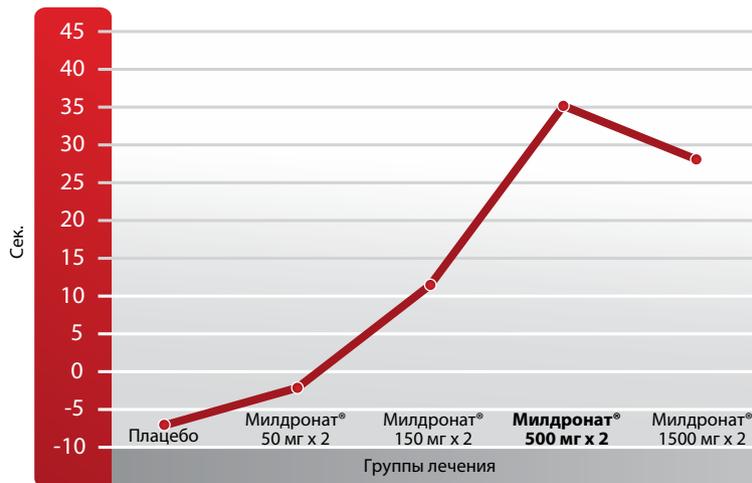


Рис. 3.

Средние данные изменения продолжительности ФН в зависимости от дозы Милдроната

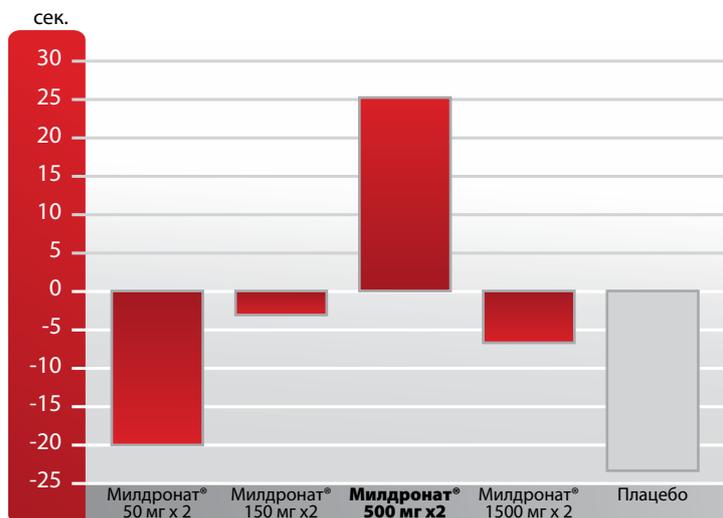


Рис.4.

Динамика продолжительности ФН в зависимости от дозы Милдроната у пациентов старше 70 лет

Анализ ряда вторичных показателей продемонстрировал, что наибольшая их динамика наблюдается в группе пациентов, получавших Милдронат 500 мг два раза в день. Так, среднее изменение максимальной достигнутой ФН статистически достоверно увеличивается по сравнению с группой плацебо только в группе пациентов, получавших Милдронат 500 мг два раза в день (рис. 5). В этой же группе пациентов существенно увеличивалось время до возникновения приступа стенокардии во время ВЭМ (с  $362.15 \pm 119.92$  до  $382.49 \pm 142.29$  секунд). Необходимо отметить, что только в группе пациентов, получавших Милдронат, снизилось потребление нитратов и частота приступов стенокардии по сравнению с группой плацебо ( $p=0.008$  и  $p=0.029$ , соответственно).

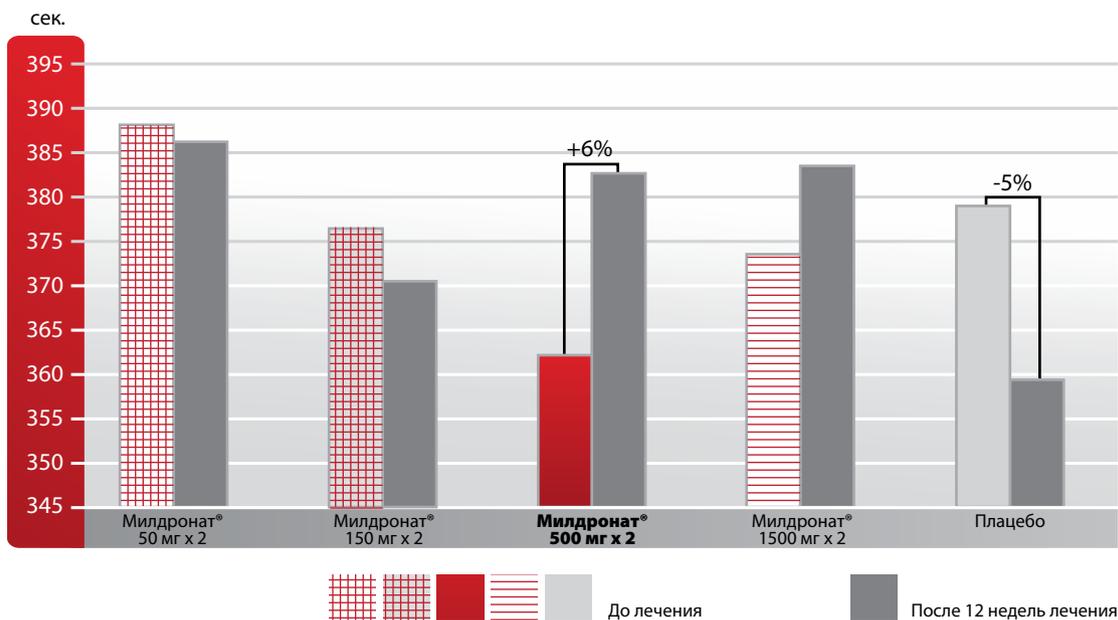


Рис. 5.

Время до приступа стенокардии во время ВЭМ

**Вышеприведенные данные позволили сделать вывод о том, что Милдронат в комплексной терапии ИБС способствует повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению качества жизни больных. Наиболее эффективной дозой Милдроната является доза 500 мг 2 раза в день.**

В 2010 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо - контролируемого клинического исследования III фазы MILSS II [58-60]. Целью проведения исследования была оценка эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозе 1000 мг/сут в сочетании со стандартной терапией при лечении пациентов со стабильной стенокардией (n=278).

В рамках исследования определялось, можно ли с помощью Милдроната достичь статистически значимого повышения толерантности к ФН. Исследование проводилось в 37 исследовательских центрах 4 стран - Латвии, Литвы, России и Украины. В качестве первичного критерия эффективности было принято изменение продолжительности выполнения ФН при проведении ВЭМ после 12-месячного периода лечения по сравнению с исходными показателями.

Результаты исследования продемонстрировали, что после лечения продолжительность выполнения ФН пациентами, принимающими Милдронат, увеличилась на 10%, тогда как в группе плацебо - лишь на 2,4% (рис. 6). Разница продолжительности выполнения ФН на 12-м месяце между группами терапии составила 13% в пользу группы пациентов, принимавших Милдронат (p=0,009). Следует отметить, в группе плацебо продолжительность ФН после 6 мес. лечения даже снижается, и, к 12 месяцу, время ФН на 2,1 % меньше по сравнению с продолжительностью ФН на 6 мес. лечения.

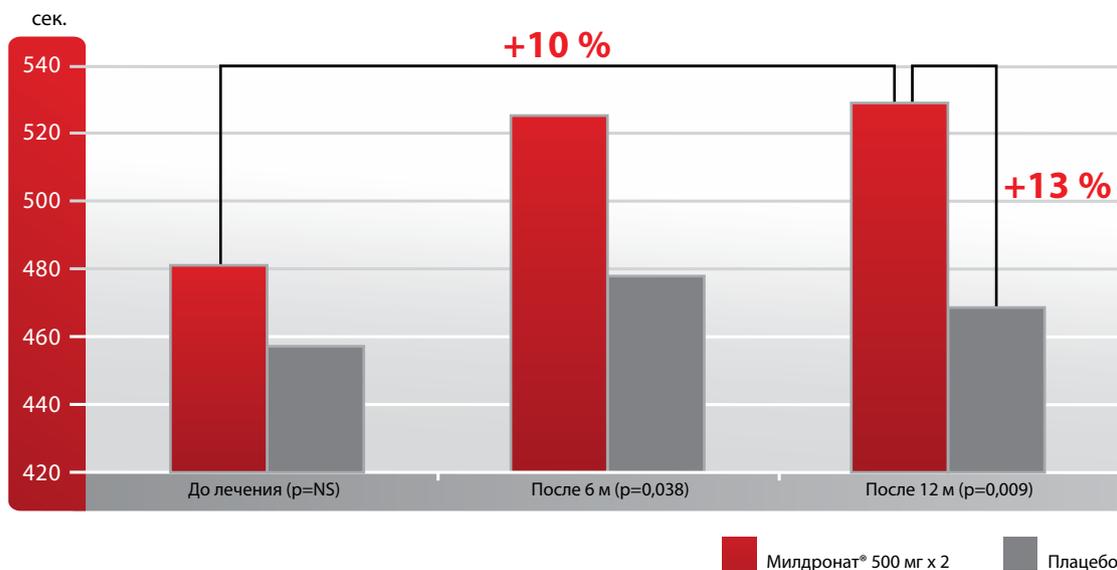


Рис.6.

Продолжительность выполнения ФН до лечения и в разных периодах лечения

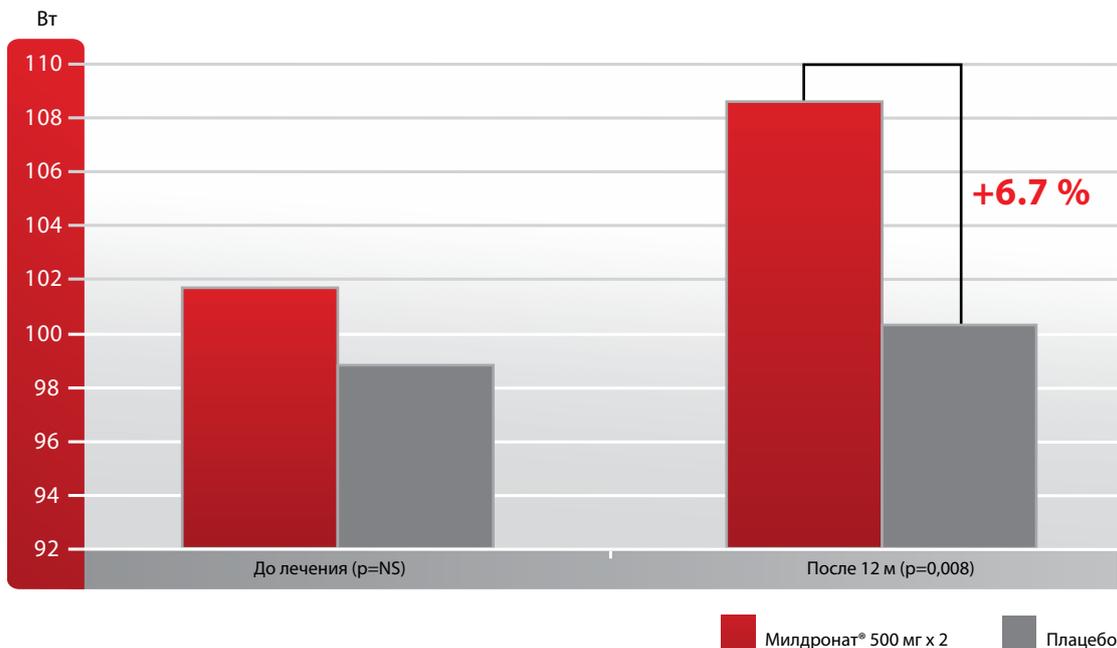


Рис. 7.

*Максимально достигнутая ФН (Вт) до и после лечения Милдронатом*

Исследование показало, что среднее изменение максимальной достигнутой ФН в группе пациентов, получавших Милдронат, составило  $7,78 \pm 13,90$  Вт, тогда как в группе плацебо,  $-0,10 \pm 12,40$  Вт ( $p < 0,001$ ) (рис. 7.). Это означает, что через 12 мес. терапии величина максимальной достигнутой ФН пациентами, принимающими Милдронат, увеличилась на 6,7%, а разница в показателях максимальной достигнутой ФН на 12-м месяце между группами Милдроната и плацебо составила 8,3% в пользу первой группы пациентов.

До начала терапии среднее время до возникновения депрессии сегмента ST не менее чем на 1 мм в группе пациентов, принимавших Милдронат, составило  $425,63 \pm 160,97$  с, в то время как в группе плацебо -  $398,98 \pm 145,75$  с (различия между группами статистически недостоверны,  $p = 0,185$ ). Через 12 мес. лечения этот показатель в группе терапии Милдронатом увеличился до  $483,83 \pm 193,99$  с, в то время как в группе плацебо - до  $425,98 \pm 159,12$  с ( $p = 0,01$ ). Полученные результаты позволяют заключить, что 12-месячная терапия Милдронатом увеличила продолжительность выполнения ФН до появления депрессии сегмента ST на 1 мм на 13,6% по сравнению с исходными показателями, разница в показателях на 12-м месяце между группами Милдроната и плацебо составила 13,9% в пользу пациентов группы Милдроната.

Результаты исследования MILSS II продемонстрировали, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната повышает толерантность пациентов к ФН, увеличивает уровень максимальной достигнутой ФН, продолжительность выполнения ФН до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, а также улучшает качество жизни больных с ИБС. При длительном приеме (до 12 мес.) было показано, что Милдронат обладает благоприятным профилем безопасности, в том числе у пациентов пожилого возраста.

**Таким образом, приведенные результаты исследований позволяют сделать общее заключение о том, что применение Милдроната у пациентов со стабильной стенокардией позволяет значительно снизить частоту ангиальных приступов, существенно уменьшить потребность пациентов в короткодействующих нитратах, повысить переносимость физической нагрузки, улучшить эндотелиальную функцию сосудов, что приводит к улучшению качества жизни пациентов.**

### 3.1.3. Хроническая сердечная недостаточность

В литературе приводятся ряд исследований эффективности применения Милдроната при лечении ХСН.

**Бойцов С.А.** и соавторы [61] изучали влияние Милдроната на ряд показателей гемодинамики больных

с ХСН первой стадии на фоне ИБС или АГ. Больные были разделены на четыре группы по 25 лиц в каждой группе. Первая группа (ИБС + ХСН) и третья группа (АГ + ХСН) получали нифедипин ретард и аспирин. Вторая группа (ИБС + ХСН) и четвертая группа (АГ + ХСН) дополнительно получали Милдронат 10 дней в дозе 0,25 г три раза в сутки. Авторы обращают внимание, что были изучены больные с маловыраженными симптомами ХСН и основного заболевания.

Был проанализирован ряд показателей по данным ЭхоКГ и доплерографии сердца и также уровень физической работоспособности - показатели спирометрии  $VO_{2\text{ макс}}$  - максимальное потребление кислорода и мощность ВЭМ нагрузки.

Как у больных с ХСН на фоне ИБС, так и у больных ХСН на фоне АГ после курса лечения Милдронатом статистически достоверно повысился уровень физической работоспособности по максимальному потреблению кислорода и мощности ВЭМ нагрузки. Существенного

*Милдронат улучшает систолическую функцию миокарда, толерантность к физической нагрузке, периферический кровоток и качество жизни у пациентов с ИБС и ХСН.*

изменения центральной и периферической гемодинамики под влиянием Милдроната выявлено не было.

***Для повышения физической работоспособности у пациентов с ХСН перспективным может быть путь оптимизации энергопродукции с помощью Милдроната.***

**Недошивиним А.О.** и соавторы [62, 63] исследовали 60 мужчин с ИБС и ХСН II- III ФК с фракцией выброса менее 45%. В дополнение к стандартной базисной терапии 30 больных получали Милдронат по 250 мг 4 раза в сутки перорально в течение 4-х недель. Контрольную группу составили 30 больных, получающих только базисную терапию. Эффект лечения оценивался по данным ЭхоКГ, при помощи теста шестиминутной ходьбы и с использованием вопросника SF-36 для оценки качества жизни.

Анализ результатов показал, что у больных, получавших Милдронат, к концу курса лечения наблюдалось выраженное увеличение ФВ и уменьшение значений конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ. Степень прироста толерантности к ФН в группе больных, получавших Милдронат, оказалось также выше, чем у больных, получавших только стандартную терапию.

***Авторами был сделан вывод о том, что включение Милдроната в комплексную терапию ХСН позволяет обеспечить более выраженное позитивное влияние терапии на состояние гемодинамики, толерантность к физической нагрузке и качество жизни у пациентов.***

В другом исследовании **Недошивин А.О.** и соавторы [64], обследуя 30 больных ИБС с ХСН II-IV ФК с фракцией выброса менее 45%, обращали основное внимание на эффект Милдроната (по 0,25 г четыре раза в день в течение 30 дней) на показатели качества жизни. С этой целью была использована методика SF-36 с анализом восьми показателей качества жизни. В группе больных, получавших Милдронат, было отмечено статистически достоверное улучшение качества жизни по 6 из 8 показателей.

Подробное изучение эффективности Милдроната при лечении ХСН проведено сотрудниками Латвийского Научно-исследовательского института кардиологии в сотрудничестве с Кардиологическим центром клинической университетской больницы им. П.Страдыня, крупными больницами г. Риги и Научно-исследовательским институтом кардиологии Томска.

В рамках рандомизированного двойного слепого плацебо - контролируемого клинического исследования была изучена клиническая эффективность и безопасность Милдроната у 120 больных ХСН II ФК на фоне ИБС [65, 66]. Пациенты были разделены на пять групп:

группа Милдроната с суточной дозой 0,5 г, группа Милдроната с дозой 1,0 г, группа Милдроната с дозой 1,5 г, группа дигоксина с дозой 0,25 мг и группа плацебо. Лечение проводилось в течение 6 недель.

Были оценены клинические симптомы, толерантность к ФН по данным ВЭМ, контрактильность миокарда по данным ЭхоКГ, показатели периферической циркуляции по данным венозной окклюзионной плетизмографии.

В группе Милдроната с суточной дозой 0,5 г достоверных изменений показателей ВЭМ и ЭхоКГ выявлено не было. В остальных группах Милдроната и группе дигоксина были отмечены сходные положительные изменения. В этих группах у 59-78% пациентов произошло снижение II ФК до I ФК. В группе плацебо это произошло у 27% пациентов. В группе Милдроната с дозой 1,0 г к концу периода лечения максимальная нагрузка на ВЭМ возросла на  $15,5 \pm 4,4$  Вт, время работы на ВЭМ на  $1,9 \pm 0,4$  мин., объем проведенной работы на  $11,7 \pm 3,0$  кДж. Фракция выброса в группе Милдроната с дозой 1,0 г увеличилась на  $7,3 \pm 2$  %. В группе Милдроната с суточной дозой 1,5 г изменения ВЭМ показателей существенно не отличались по сравнению с группой Милдроната 1,0 г. В группе дигоксина также было отмечено умеренное улучшение клинических и ЭхоКГ показателей, однако в отличие от групп Милдроната при ВЭМ чаще наблюдалось снижение сегмента ST при максимальных возможных нагрузках. У 70% пациентов отмечалось среднее снижение количество вентрикулярных экстрасистол не менее чем на 50% (в зависимости от дозы Милдроната при Холтеровском мониторинге).

При помощи венозной окклюзионной плетизмографии было выявлено, что только под влиянием Милдроната наблюдается снижение минимального артериального сопротивления периферических сосудов во время реактивной гиперемии, что авторы связывают со способностью Милдроната индуцировать синтез NO.

***По заключению авторов, что Милдронат в дозе 1,0 г является перспективным средством при комбинированном лечении ХСН у больных с хроническими формами ИБС.***

В начале 2000 -х годов было проведено двойное слепое рандомизированное, проводимое в параллельных группах, плацебо-контролируемое клиническое исследование «Комбинация Милдроната с лизиноприлом в лечении хронической сердечной недостаточности I-III ФК по NYHA», целью которого была оценка преимущества и безопасность терапии ХСН комбинацией Милдроната с лизиноприлом по сравнению с лизиноприлом на фоне базисной терапии [67, 68, 69 ].

В исследование были включены 120 пациентов в двух клинических центрах Латвии и Литвы. Принимая во внимание механизмы действия Милдроната в исследование в обоих цен-

трах были включены только больные с ХСН соответственно I-III ФК по NYHA, которая развилась в результате ИБС. Для объективизации отбора пациентов обязательным требованием было включение в исследование только тех пациентов, у которых эхокардиографически была доказана систолическая дисфункция миокарда.

В исследовании сравнивались результаты 3-х месячного перорального курса терапии следующих комбинаций лекарств (таб. 1):

Таблица 1.  
Группы исследованных пациентов

<b>Группа пациентов</b>	<b>Сравнимая комбинация лекарств</b>	<b>Доза лекарства (мг/день)</b>
1-я исследуемая группа (ML 20)	Милдронат Лизиноприл	1000 20
2-я исследуемая группа (ML5)	Милдронат Лизиноприл	1000 5
Контрольная группа (L20)	Плацебо Лизиноприл	- 20

В результате исследований при анализе соотношения надежд (*odds ratio*) изменений показателей клинического состояния у пациентов групп ML20 и ML5 по отношению к пациентам группы L20 в результате 3-х месячного лечения было выявлено, что:

1) у пациентов групп ML20 и ML5 статистически значимо ( $p=0,05$ ) больше надежд, что их клиническое состояние улучшится после 3-х месячного лечения по сравнению с пациентами группы L20,

2) у пациентов групп ML20 и ML5 статистически значимо ( $p=0,05$ ) больше надежд, что их толерантность к ФН улучшится после 3-х месячного лечения по сравнению с пациентами группы L20,

3) у пациентов групп ML20 и ML5 статистически значимо ( $p=0,05$ ) больше надежд, что их качество жизни улучшится после 3-х месячного лечения по сравнению с пациентами группы L20,

4) во всех группах удовлетворенность здоровьем существенно (статистически достоверно) возрастает после периода терапии. Статистически значимых различий между группами не установлено.

Анализ систолической функции (ЭхоКГ данные) показал статистически значимую разницу в увеличении ударного объема сердца, индекса ударного объема, сердечного выброса, индекса сердечного объема и ФВ ЛЖ у пациентов групп ML20 и ML5 по сравнению с пациентами группы L20 после курса лечения.

На рис. 8 показано сравнение динамики ФВ между группами лечения.

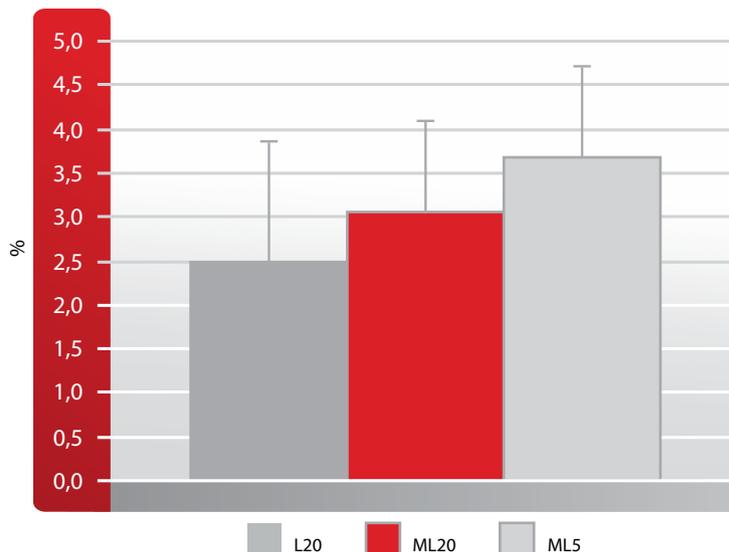


Рис.8.

*Динамика ФВ на фоне терапии Милдронатом*

### **Периферическое кровообращение**

Теоретические предположения о действии Милдроната, экспериментальные данные о вазодилататорных свойствах Милдроната и результаты некоторых клинических исследований позволяют предполагать, что Милдронат может воздействовать на тонус периферических сосудов, в частности в клинике ХСН. Исходя из вышесказанного, была проведена оценка функционального состояния периферического кровообращения, используя метод окклюзионной плетизмографии и различных функциональных тестов. Из данных следует, что в группах ML20 и ML5 после лечения статистически достоверно увеличивается максимальный кровоток в предплечье и уменьшается минимальное гемодинамическое сопротивление сосудов предплечья во время реактивной гиперемии после 7 мин. артериальной окклюзии, статистически достоверно увеличивается максимальный объем кровотока в предплечье после нагрузки (рис. 9). В группе ML20 статистически достоверно увеличивается растяжимость магистральных артерий.

Приведенные данные подтверждают, что Милдронат действительно имеет дополнительный к лизиноприлу эффект на вазодилаторную емкость магистральных артерий.

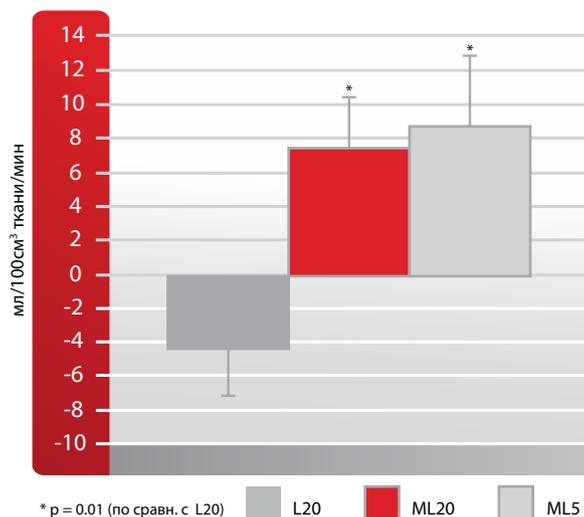


Рис.9.

*Влияние Милдроната и лизиноприла на изменение максимального объема кровотока в предплечье после статической нагрузки мышц предплечья*

Приведенные данные подтверждают, что Милдронат действительно имеет дополнительный к лизиноприлу эффект на вазодилаторную емкость магистральных артерий и сопротивление сосудов как в состоянии покоя, так и в ситуациях повышенной потребности в кровоснабжении. Можно предположить, что Милдронат влияет на функцию эндотелия, проявлением чего является вазодилатация, вызванная напряжением потока (shear stress) [67].

### **Реактивность каротидного барорефлекса**

Установлено, что при ХСН имеет место снижение чувствительности барорецепторного рефлекса. Это относится как к кардиальному, так и сосудистому компоненту барорефлекса. Также имеет место нарушение функции обеих частей автономной нервной системы, что манифестируется как увеличение активности симпатической нервной системы и снижение парасимпатической активности.

**Vitols A.** и соавторы [69] сравнивали влияние комбинации Милдроната и лизиноприла и влияние только лизиноприла на брадикардическую и гипотензивную реакцию каротид-

ного барорефлекса и, таким образом, пытались выявить эффект Милдроната на реактивность барорецепторного рефлекса.

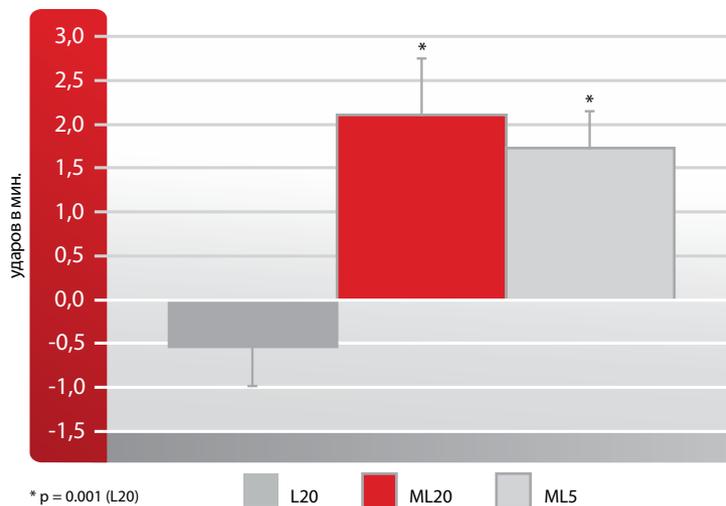


Рис. 10

*Изменения брадикардической реакции после курса лечения Милдронатом и лизиноприлом*

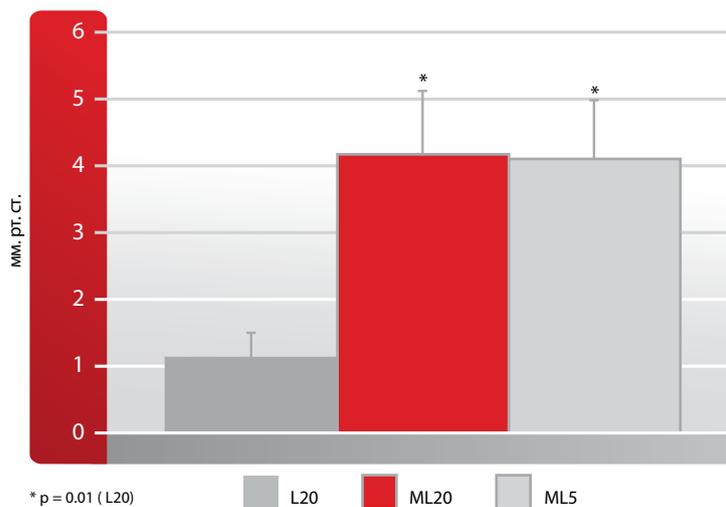


Рис. 11

*Изменения гипотензивной реакции после курса лечения Милдронатом и лизиноприлом*

Из приведенных на рис. 10 и 11 данных следует, что 3-х месячное лечение больных с ХСН комбинацией Милдроната с лизиноприлом способствует увеличению амплитуды брадикардической и гипотензивной реакции в ответ на активацию каротидного барорефлекса. Эффект не зависит от дозы лизиноприла.

Интерпретируя увеличение амплитуды брадикардической реакции барорефлекса как усиление парасимпатической активности и увеличение амплитуды гипотензивной реакции как интегрального гемодинамического эффекта, можно заключить, что добавление комбинации Милдроната и лизиноприла к терапии ХСН увеличивает реактивность каротидного барорецепторного рефлекса [69].

В исследовании тщательно контролировались побочные эффекты. Оценивая результаты мониторинга побочных эффектов, не найдены закономерные и статистически значимые межгрупповые различия. Следовательно, можно сделать вывод, что положительные эффекты Милдроната многократно превышают риск его применения. Данные об особо неблагоприятном влиянии на организм человека отсутствуют.

**Результаты исследования позволили авторам сделать следующие выводы:**

**1) 3-х месячное лечение больных ишемической болезнью сердца с хронической недостаточностью сердца I-III ФК по НУНА Милдронатом (1000 мг/день) в комбинации с ингибитором АПФ (Лизиноприлом) вызывает следующие эффекты:**

- **уменьшается выраженность симптоматики ХСН и улучшается общее клиническое состояние пациентов;**
- **улучшается качество жизни;**
- **улучшается функциональное состояние скелетной мускулатуры, способствуя повышению толерантности к физической нагрузке;**
- **улучшается систолическая функция миокарда;**
- **улучшается периферическое кровообращение, что в основном проявляется как повышение дилатационных свойств кровеносных сосудов;**
- **возобновляется равновесие активности симпатической и парасимпатической нервной системы, что проявляется как повышение реактивности каротидных барорецепторов.**

**2) Комбинация Милдроната и лизиноприла более эффективна, чем монотерапия лизиноприлом, так как улучшается качество жизни, клиническое состояние пациентов, толерантность к физической нагрузке, функциональное состояние кровеносной и нервной систем.**

**3) Более эффективной следует считать комбинацию “Милдронат 1000 мг в день + лизиноприл 20 мг в день», однако и комбинация “Милдронат 1000 мг в день + лизиноприл 5 мг в день» по ряду показателей превосходит эффективность одного лизиноприла.**

**4) Применение комбинации Милдроната и лизиноприла в лечении больных ишемической болезнью сердца с хронической недостаточностью сердца I-III ФК по NYHA является безопасным.**

### **Ряд исследований посвящен изучению функции эндотелия у больных ХСН.**

С целью изучения влияния Милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных с ХСН **Воронков Л.Г.** провел соответствующее двойное слепое перекрестное исследование [70].

Обследовано 30 пациентов с симптомной, гемодинамически стабильной ХСН, получающих стандартную терапию (диуретик, ингибитор АПФ, бета-адреноблокатор), а также 30 клинически здоровых лиц сопоставимого возраста. Всем обследованным выполнена манжеточная проба с УЗИ-регистрацией диаметра плечевой артерии в исходном состоянии и в фазе реактивной гиперемии. Пациентам с ХСН указанную пробу проводили с соблюдением условий двойного слепого контроля: а) до и после инфузии 100 мл изотонического раствора NaCl (плацебо); б) до и после инфузии 1000 мг Милдроната в 100 мл изотонического раствора NaCl. Относительный прирост диаметра плечевой артерии (%ΔД) во время реактивной гиперемии у пациентов с ХСН в сравнении с контролем был снижен ( $p < 0,01$ ). После инфузии Милдроната наблюдали существенное возрастание % ΔД в фазе реактивной гиперемии (с  $8,6 \pm 0,8\%$  в исходном состоянии до  $14,4 \pm 0,9\%$ ,  $p < 0,001$ ), в то время как после инфузии плацебо достоверная динамика %ΔД отсутствовала ( $9,3 \pm 0,7\%$  и  $10,4 \pm 0,8\%$ ,  $p > 0,05$ ).

**Согласно заключению авторов, Милдронат улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию у больных с гемодинамически стабильной ХСН.**

**Сергиенко И.В.** с соавторами [71] оценили влияние терапии Милдронатом на внутрисердечную гемодинамику и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. В исследование включено 60 больных с ИБС и ХСН I-III ФК по NYHA. 30 больных в дополнение к основной терапии получали Милдронат в дозе 1000 мг/сут в течение 3 мес. Оценивали параметры внутрисердечной гемодинамики методом 4-мерной равновесной вентрикулографии. Дополнительно изучили влияние терапии Милдронатом на функцию эндотелия по изменению поток-зависимой вазодилатации. После терапии отме-

чена тенденция к увеличению данного показателя, но имело место увеличение концентрации  $\text{NO}^3$  в основной группе с  $33,5 \pm 10,0$  мкМ/л на  $44,1 \pm 32,3$  мкМ/л ( $p < 0,05$ ). Терапия Милдронатом привела к увеличению ФВ ЛЖ и к увеличению временных параметров систолы и диастолы ЛЖ - пикового времени заполнения ЛЖ и пикового времени изгнания крови из ЛЖ.

**Таким образом, использование Милдроната у больных ХСН оказывает положительное влияние на параметры центральной гемодинамики и улучшает временные параметры систолы и диастолы ЛЖ.**

**Шабалин А.В.** с соавторами [72] в открытом контролируемом исследовании изучили влияние Милдроната на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых больных ишемической болезнью сердца. Обследованы 117 пожилых пациентов с ИБС - мужчин и женщин старше 60 лет с сердечной недостаточностью II или III ФК по NYHA и контролируемой АГ. Основная группа состояла из 67 пациентов (средний возраст  $75,4 \pm 0,5$  лет), принимавших базисную терапию и Милдронат в дозе 500 мг/сут в течение 12 недель. Пациенты группы сравнения аналогичного возраста (средний возраст  $74,0 \pm 0,6$  лет,  $p > 0,05$ ) получали только базисную терапию без Милдроната. Биохимический анализ крови у пациентов проводили 3 раза: до начала, через 4 недели и через 12 недель исследования. Определяли ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, антиоксидантный потенциал ЛПНП (содержание в них  $\alpha$ -токоферола и ретинола), исходный уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в ЛПНП, их устойчивость к окислению и концентрацию в крови метаболитов (нитратов/нитритов) NO. Терапия Милдронатом не влияла на параметры липидного профиля крови у пожилых пациентов с ИБС. После 12 недель приема Милдроната исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛПНП снизился в среднем на 33%, а устойчивость ЛПНП к окислению повысилась на 26% в сравнении с показателями до начала исследования и с показателями в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Уровень метаболитов NO в крови у пациентов с ИБС после 12 недель приема Милдроната повысился в среднем в 1,4 раза в сравнении с показателями до приема препарата и с показателями в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Выявили более выраженное повышение устойчивости ЛПНП к окислению после 12-недельного приема Милдроната у мужчин, чем у женщин, у пациентов со стенокардией напряжения ФК II, чем ФК III и у больных с сердечной недостаточностью ФК II, чем ФК III.

**Авторам был сделан вывод о том, что у пожилых пациентов с ХСН Милдронат имеет антиатерогенные эффекты, такие как снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов в ЛПНП и повышение синтеза NO.**

**Гейченко В.П.** и соавторы [73] с целью определения влияния Милдроната на состояние функции эндотелия при лечении ХСН с сохраненной систолической функцией проводили обследование 105 больных ХСН I-IIА клинической стадии, I-III ФК пациентов кардиологического профиля с сохраненной систолической функцией ЛЖ. ХСН возникла вследствие гипертонии II-III стадии и ИБС: стабильной стенокардии I-III ФК, у 13% больных (в возрасте от 45 до 86 лет), сочетавшейся с постинфарктным кардиосклерозом. Первую группу наблюдения составили 50 пациентов, получавших средства базисной терапии: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики, вазодилататоры; вторую - 55 больных, дополнительно к базисной терапии получавших препарат Милдронат. Период наблюдения - до 30 дней. Функцию эндотелия сосудов оценивали по показателям доплерографии плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией на аппарате «Sonos-1000» и по состоянию системы NO: исследовали стабильный пул метаболита окиси азота - NO<sup>2</sup> в крови биохимическим методом Griess L.C. *et al.* У больных ХСН отмечали признаки дисфункции эндотелия сосудов: уменьшение концентрации оксида азота в плазме крови и накопление метаболита NO в эритроцитах, снижение эндотелийзависимой вазодилатации, склонность сосудов к спазму, у четверти больных - возникновение вазоконстрикторных реакций в пробе с реактивной гиперемией. Лечение ХСН средствами базисной терапии ассоциировалось с несбалансированной активацией системы NO, гиперстимуляцией эндотелия при сохранении его дисфункции.

**Включение Милдроната в базисную терапию ХСН приводило к нормализации NO-системы и процесса восстановления вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, что повысило эффективность проводимого лечения.**

Сахарный диабет, в основе которого лежат нарушения метаболизма и будучи одним из ведущих факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, значительно усложняет течение ХСН. Применение цитопротекторов у больных ХСН с точки зрения коррекции нарушений углеводного обмена является оправданным и в течение последних лет этому вопросу посвящено несколько клинических исследований.

Так, **Стаценко М.Е.** с соавторами [74] в 2010 г. опубликовали результаты исследований, проведенных у 100 пациентов в возрасте 45-70 лет, страдающих ХСН II-III ФК и СД 2 типа в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена.

Больные были рандомизированы на две группы по 50 человек. В основной группе к базисной терапии ХСН был добавлен Милдронат в дозе 1,0 г/сут. Продолжительность исследования составила 12 недель. Включение Милдроната в комплексную терапию ХСН у па-

циентов с СД 2 типа оказывает положительное влияние на углеводный и липидный обмен, достоверно уменьшает степень выраженности оксидантного стресса. Показано, что кардиопротектор Милдронат в составе комбинированной терапии ХСН у больных с СД 2 типа способствует снижению функционального класса сердечной недостаточности, увеличивает толерантность к физической нагрузке, обладает антиангинальным эффектом и улучшает качество жизни пациентов.

**Обобщая клинические исследования лечения Милдронатом ХСН, следует отметить, что Милдронат: 1) улучшает сократимость миокарда по эхокардиографическим показателям; 2) увеличивает толерантность к физической нагрузке; 3) уменьшает количество желудочковых экстрасистол и не вызывает ишемизацию миокарда при нагрузке; 4) улучшает самочувствие и качество жизни больных; 5) улучшает функцию эндотелия сосудов; 6) может быть включен в схемы комбинированной терапии; 7) обладает благоприятным профилем безопасности; 8) оптимальная суточная доза - 1 грамм.**

### 3.2. Нарушения ритма сердца

**Люсов В.А.** и соавторы [24] исследовали влияние Милдроната на нарушения ритма сердца. Клиническое изучение антиаритмической эффективности было проведено у 53 пациентов с ИБС с различными нарушениями ритма сердца. На фоне терапии Милдронатом было отмечено достоверное снижение количества желудочковых экстрасистол, в том числе в ряде случаев непосредственно после внутривенного введения Милдроната (10 мл 10 % раствора).

*Отмеченное в ряде исследований антиаритмическое действие Милдроната может быть связано со свойствами Милдроната снижать ишемизацию миокарда.*

**Скарда И.** и соавторы [75] в двойном слепом рандомизированном исследовании 40 пациентов с ХСН II ФК по данным ВЭМ, ЭхоКГ и Холтеровского мониторирования установили, что Милдронат в суточной дозе 1,0 г или 1,5 г после 6-ти недельного курса применения не только достоверно улучшает показатели контрактильности сердца и толерантности к физической нагрузке, но и на 50-70% (в зависимости от дозы Милдроната) снижает количество желудочковых экстрасистол при Холтеровском мониторировании.

Существенное снижение количества желудочковых экстрасистол при лечении больных с ХСН или ИБС со стенокардией отмечается также в других работах [47, 76, 77, 78].

В работах **Драпкиной О.М.** [77] и **Николенко Т.А.** [78] была показана способность Милдроната снижать частоту и продолжительность периодов желудочковых экстрасистол у больных с ИБС в зависимости от наличия постинфарктного кардиосклероза и аневризмы левого желудочка. Данные осложнения ИБС снижали эффективность препарата.

**Кононов С.К.** с соавторами [79] в 2011 г. опубликовали данные о влиянии терапии Милдронатом на удержание синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и метаболическим синдромом (МС). В исследовании участвовали 30 пациентов с ФП и МС, которым наряду с антиаритмической терапией назначалась терапия МС, половине из этих пациентов дополнительно назначался Милдронат. Всем пациентам проведены ЭхоКГ и лабораторное обследование с определением уровня инсулинорезистентности. Всем пациентам после успешной электрической кардиоверсии в качестве антиаритмической терапии назначали амиодарон по схеме насыщения до 9—10 г, средняя поддерживающая доза составила  $180,1 \pm 15,5$  мг. В качестве антигипертензивной терапии все пациенты получали эналаприл малеат в дозе  $21,8 \pm 12,2$  мг. 14 человек принимали также индапамид пролонгированного действия. Случайным образом из группы были отобраны 15 человек, которым в качестве дополнительной терапии был назначен Милдронат — 1000 мг/сут (капсулы по 500 мг 2 раза в сутки). В результате были сформированы 2 группы: 15 пациентов с ФП и МС, получающие Милдронат (средний возраст -  $66,79 \pm 7,95$  года, 4 женщины, 11 мужчин), и 15 пациентов с ФП и МС без назначения Милдроната (средний возраст -  $65,44 \pm 10,84$  года, 4 женщины, 11 мужчин). Через 6 мес. наблюдения установлено, что пациенты, получавшие Милдронат, значительно лучше удерживали синусовый ритм в сравнении с пациентами, не принимавшими его. Прием Милдроната ассоциировался с большим количеством дней удержания синусового ритма после кардиоверсии. Доля пациентов, сохранивших синусовый ритм к окончанию периода наблюдения, была существенно выше в группе Милдроната.

Для выявления механизмов, приводящих к таким результатам, был проведен анализ клинических и лабораторных данных через 6 мес. У пациентов, принимавших Милдронат, отмечался меньший уровень диастолического АД, выявлены различия в ключевом патогенетическом звене метаболического синдрома - инсулинорезистентности: ее уровень оказался значимо меньше. Положительная динамика ТГ и ЛПВП наблюдалась в обеих группах.

При оценке динамики структурных показателей сердца положительная динамика также была выявлена в группе Милдроната. Значимые различия зарегистрированы в динамике значений конечно-диастолического размера левого предсердия, конечно-систолического размера ЛЖ, конечно-систолического объема ЛЖ. За время исследования не зарегистрировано значимых побочных эффектов.

***Был сделан вывод, что терапия метаболического синдрома в сочетании с Милдронатом у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей, а также структурных параметров сердца. Терапия с использованием Милдроната сопровождается лучшим удержанием синусового ритма после кардиоверсии у таких пациентов.***

***Эффективность Милдроната в снижении желудочковых нарушений ритма, вероятней всего связана со свойствами Милдроната снижать ишемизацию миокарда, поскольку желудочковые нарушения ритма часто имеют ишемический генез. Однако, отмеченное в ряде исследований [24, 47] быстрое начало антиаритмического эффекта Милдроната не исключает того, что данный эффект связан не только с метаболической защитой миокарда.***

### **3.3. Нарушения кровоснабжения конечностей**

Метаболическая цитопротекция является одним из перспективных направлений в лечении хронической ишемии нижних конечностей, а улучшение эндотелиальной функции представляется важным патогенетическим звеном в улучшении функциональных возможностей таких пациентов. Несмотря на потенциальные возможности применения Милдроната при облитерирующем атеросклерозе конечностей, в литературе имеются считанные работы по клиническому исследованию препарата при болезни периферических артерий (БПА).

*Милдронат оказывает цитопротективное действие на скелетные мышцы в условиях хронической ишемии.*

**Горбунов Г.Н.** [80] изучал влияние Милдроната (суточная доза - 1,0 г, продолжительность лечения 2,5 месяца) на улучшение функций пораженных конечностей.

Показателем функции была избрана максимальная продолжительность ходьбы с помощью тредмила при скорости движения дорожки 3 км/ч и с увеличением наклона дорожки на 2 % после каждых двух минут ходьбы. В 80 % случаев было отмечено увеличение максимальной продолжительности ходьбы на 1 минуту или более (в 40 % случаев более чем на 2 минуты). Лучший результат был отмечен в большинстве случаев при менее тяжелой степени заболевания. Значимость данного клинического исследования снижается малым количеством исследованных больных (всего 20) и отсутствием контрольной группы.

Совсем недавно были опубликованы результаты проспективного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозе 500 мг 2 р/сут в сочетании со стандартным лечением больных с БПА в течение 24 недель [81].

В исследование было включено 62 пациента со стабильными симптомами перемежающейся хромоты (ПХ). Исследование полностью завершили 57 пациентов. Исходно и через 4, 12 и 24 недели применения Милдроната или плацебо всем больным проводили тредмил-тест по стандартному протоколу с постоянной скоростью ходьбы 3,2 км/час и ступенчатым приростом наклона на 2% через каждые 2 минуты. Первичным критерием являлось изменение абсолютного расстояния ПХ, при сравнении его до и после 24-х недель лечения. По мере продолжения лечения в обеих группах (Милдронат и плацебо) абсолютное расстояние до развития симптомов ПХ увеличивалось, однако приросты дистанции на этапах исследования были существенно больше у больных, получавших Милдронат (рис.12).

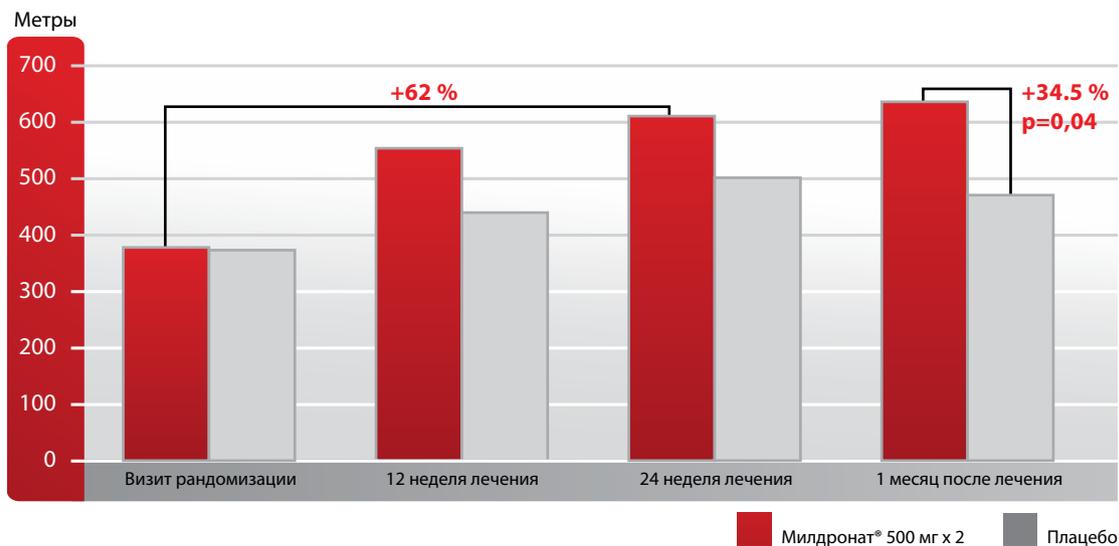


Рис.12

*Абсолютное расстояние до развития симптомов ПХ в разных этапах лечения (при рандомизации, после 12 нед. и 24 нед. лечения и 1 месяц после завершения лечения)*

Среднее значение прироста расстояния ПХ после 24-х недель лечения по сравнению с началом исследования (визит рандомизации) в группе Милдроната было  $231,22 \pm 179,02$  метров (прирост на 62,3%), а у пациентов группы плацебо среднее значение увеличения составило  $126,67 \pm 120,72$  метров (прирост на 34,4%). Различие между группами лечения было статистически значимое ( $p = 0,026$ ).

Особо следует отметить, что были получены доказательства сохранения эффекта Милдроната при БПА и после прекращения приема препарата. Разница в дистанции до развития ПХ между группами сохранялась и через один месяц после прекращения терапии: в группе Милдроната дистанция ходьбы имела тенденцию к дальнейшему увеличению, в то время как у больных, принимавших плацебо, результаты тредмил-теста ухудшились (рис.12).

В группе Милдроната отмечалось увеличение среднего значения на  $19,68 (\pm 85,58)$  метра, а в группе плацебо снижение на  $31,43 (\pm 79,17)$  метра. Различие между группами лечения было статистически значимыми ( $p = 0,032$ ).

**Таким образом, терапевтические эффекты Милдроната, направленные на цитопротекцию скелетных мышц, получили убедительную доказательную базу, позволяющую расценивать применение Милдроната у пациентов с БПА как перспективное направление в их медикаментозном лечении.**

### 3.4 Артериальная гипертензия

Учитывая, что цитопротекторы способны позитивно воздействовать на развитие ключевых патологических механизмов формирования поражения органов мишеней (миокард, эндотелий сосудистого русла), применение цитопротекторов при АГ представляется очень актуальным [56, 82]. В литературе имеется несколько публикаций в отношении исследований эффективности комбинированной терапии АГ Милдронатом совместно с ингибиторами АПФ.

*Милдронат может применяться для лечения артериальной гипертензии в составе комбинированной терапии.*

В работе **Хлебодарова Ф.Е.** и соавторов [83, 84] приведены данные исследования о 120 больных с эссенциальной гипертензией, которых рандомизировали в 6 групп в зависимости от полученной в течение 30 суток терапии: 1) эналаприл + мексикор, 2) эналаприл + Милдронат, 3) лизиноприл + мексикор, 4) лизиноприл + Милдронат, 5) лизиноприл и 6) эналаприл.

Авторами сделаны выводы о целесообразности применения Милдроната в дозе 750 мг/сут в сочетании с ингибиторами АПФ, поскольку комбинированная терапия ускоряет нормализацию параметров суточного профиля АД. Улучшаются также показатели эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии, уменьшается содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов - диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Констатируется, что Милдронат в большей степени влияет на параметры суточного профиля АД при его сочетанном применении с гидрофильными (лизиноприл) ингибиторами АПФ.

В обзоре **Михина В.П. и Хлебодарова Ф.Е.** [56] и **Михина В.П. и др.** [82] анализированы данные рандомизированного исследования 60 больных АГ II стадии, II степени тяжести, не получавших до скрининга постоянной гипотензивной терапии. Больные были распределены на три группы по 20 человек (критериями рандомизации были возраст и степень тяжести АГ). Во всех группах в течение первых десяти суток проводилась монотерапия эналаприлом с целью титрования дозы препарата и коррекции уровня АД, и в дальнейшем терапия эналаприлом продолжалась в течение всего срока исследования. С 11-х суток пациентам пер-

вой группы назначался Милдронат (750 мг/сут), второй - триметазидин (70 мг/сут), в третьей (контрольной) - до окончания исследования проводилась монотерапия эналаприлом. Доза эналаприла для каждого пациента определялась достижением целевого уровня АД. На 6-й мес. исследования цитопротекторы отменяли.

Применение гипотензивной терапии у всех больных привело к снижению в крови уровня липопероксидов, однако в группе, принимавшей Милдронат, уровень диеновых конъюгатов снизился более существенно (на 31%), чем в группах сравнения (около 20%). Изменение активности свободно-радикальных процессов сочеталось с увеличением степени эндотелийзависимой вазодилатации при проведении манжеточной пробы, однако у лиц, принимавших Милдронат, величина эндотелийзависимой вазодилатации была достоверно выше. Применение Милдроната на фоне гипотензивной терапии не только усиливало вазодилатирующую активность сосудистого эндотелия, но и увеличивало ангиопротективный эффект терапии: толщина комплекса интима-медиа на фоне терапии Милдронатом уменьшилась на 16,2%, при монотерапии эналаприлом и терапии эналаприлом и триметазидином, соответственно, лишь на 9,5 % и 9,7%.

Применение Милдроната у больных АГ в сочетании с эналаприлом усиливало гипотензивный эффект последнего, ускоряло достижение целевого уровня АД, в большей степени снижало индекс времени и индекс площади для систолического и диастолического АД, способствовало нормализации суточного профиля АД в большем числе случаев, чем при монотерапии ингибитором АПФ.

Результаты данного исследования доказали, что 6-и месячное лечение с включением в комплексную терапию кардиопротектора Милдроната способствует ремоделированию левого желудочка и улучшению его диастолической функции. С учетом того, что и в основной группе и в группах сравнения достигался целевой уровень АД, то процессы ремоделирования ЛЖ у больных, получавших сочетанную терапию эналаприлом и Милдронатом, вероятно, не связаны с нормализацией гемодинамики, а обусловлены цитопротективным воздействием на миокард. В частности, индекс массы миокарда ЛЖ к 6-му месяцу лечения Милдронатом и эналаприлом снизился на 16,8%, а в группах сравнения снижение составило, соответственно, 10,4% и 10,6%.

Об улучшении ДФ ЛЖ у больных с АГ под влиянием Милдроната свидетельствовало большее уменьшение времени изоволюмического расслабления ЛЖ в отличие от групп сравнения, а также увеличение отношения максимальных скоростей фаз трансмитрального потока Е/А, увеличение которого к 6-ому месяцу терапии происходило в большей степени (на 49%) в группе Милдроната, чем в группах сравнения (на 26-28%).

В публикации **Хлебодарова Ф.Е. и Михина В.П.** [85] приведено сравнение влияния кардиоцитопротекторов - Милдроната и триметазидина - в сочетании с гипотензивной терапией ингибитором АПФ на содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов, функцию эндотелия, суточный профиль АД, состояние миокарда ЛЖ и внутрисердечную гемодинамику у больных артериальной гипертензией.

Показано, что сочетанное применение у больных АГ Милдроната и эналаприла способствует более быстрой нормализации процессов свободнорадикального окисления, коррекции эндотелиальной дисфункции и суточного профиля АД, улучшает морфо-функциональное состояние миокарда левого желудочка. Использование же триметазидина в сочетании с эналаприлом не приводит к повышению эффективности гипотензивной терапии.

***Согласно заключению авторов, использование Милдроната в составе комплексной терапии при АГ позволяет ускорить нормализацию АД, улучшить суточный профиль АД, уменьшить проявления эндотелиальной дисфункции, улучшить систоло-диастолическую функцию левого желудочка, способствует ремоделированию ЛЖ, уменьшает морфологические проявления гипертонической ангиопатии, снижает интенсивность свободнорадикальных процессов, что позволяет использовать препарат в качестве эффективного средства вторичной профилактики гипертензии и прогрессирования поражения органов-мишеней.***

Сочетанное применение Милдроната с ингибитором АПФ было изучено в открытом, нерандомизированном одноцентровом исследовании **Хайшева Л.А.** с соавторами [86], в котором оценивалось влияние Милдроната на жесткость и эластичность сосудистой стенки, особенности микроциркуляторной гемодинамики у пациентов с АГ.

Было обследовано 99 пациентов с АГ I-II степени (63,2±2,6 года). Скорость распространения пульсовой волны изучали с помощью объемной сфигмографии - система "Поли-Спектр", ООО "Нейро-Софт". Микроциркуляторное русло исследовали ультразвуковым компьютеризированным доплерографом для исследования кровотока (Минимакс-доплер-К). После отмывочного периода больные были распределены на 2 группы: группа 1 получала Рениприл в дозе 10 мг/сут (эналаприл, ОАО Фармстандарт) и Милдронат по 0,25 г 2 раза в сутки; группа 2 - только Рениприл в дозе 10 мг/сут.

В результате проводимого лечения к 12-й неделе терапии уровень АД достоверно снижался. При добавлении к гипотензивной терапии Милдроната получено достоверное увеличение средней линейной скорости кровотока после проведения окклюзионной про-

бы и достоверное повышение объемной скорости кровотока по сравнению с данными показателями до лечения ( $p < 0.05$ ); у 66% пациентов наблюдался прирост скорости кровотока после проведения пробы на величину больше 20%. Однако в течение 12 недель терапии не произошло никаких изменений в скорости распространения пульсовой волны по сосудам мышечного и эластического типа.

***Авторы считают, что добавление Милдроната к стандартной гипотензивной терапии ингибитором АПФ способствует более быстрой нормализации сосудистых нарушений.***

***В проведенных в последние годы исследованиях сочетанного действия Милдроната с ингибитором АПФ установлено положительное влияние комбинированной терапии также на цереброваскулярный риск пациентов с гипертензией [47] и возможность снижения дозы лизиноприла в среднем на 5 мг, что исключительно важно для избежания побочных дозозависимых эффектов ингибиторов АПФ [87].***

**Стаценко М. Е.** с соавторами [88] оценили влияние непрерывной и курсовой терапии Милдронатом в дозе 500 мг в сутки на показатели когнитивной функции у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и когнитивным дефицитом.

В открытое рандомизированное, контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах (непрерывный прием лекарств на протяжении 52 недель, курсовая терапия - два трехмесячных курса в течение года против традиционной терапии на протяжении 52 недель) было включено 180 пожилых больных с АГ и когнитивным дефицитом. Для нейропсихологического тестирования использовались следующие тесты: тест MMSE, тест Рейтана, тест Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба, шкала MFI-20 (для оценки выраженности астении). Для оценки тяжести депрессии использовалась шкала депрессии Бека, а тревоги - Тейлора.

Непрерывная терапия Милдронатом оказалась единственным режимом терапии, который способствовал достоверному улучшению всех показателей когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем и с группой контроля. В то же время, в группе курсовой терапии Милдронатом по некоторым показателям не было достоверного улучшения по сравнению с их исходным уровнем, однако, достоверные различия конечных значений в группе курсового введения Милдроната по сравнению с группой на непрерывной терапии Милдронатом отсутствовали. При этом по шкалам астении и тревоги результаты курсовой терапии Милдронатом оказались достоверно лучше, чем результаты терапии в контрольной группе.

**Результаты работ вышеуказанных авторов позволяют заключить, что использование Милдроната в составе комплексной терапии при АГ позволяет ускорить нормализацию АД, улучшить суточный профиль АД, уменьшить проявления эндотелиальной дисфункции, улучшить систоло-диастолическую функцию ЛЖ, способствует ремоделированию левого желудочка, уменьшает морфологические проявления гипертонической ангиопатии, снижает интенсивность свободнорадикальных процессов, что позволяет использовать препарат в качестве эффективного средства вторичной профилактики гипертензии и прогрессирования поражения органов-мишеней. Однако, следует отметить, что примененные суточные дозы препарата Милдронат в ряде клинических исследований в пределах 500 - 750 мг являются недостаточными для получения более убедительных результатов эффективности.**

## **4. Заключительный комментарий**

---

Приведенные в данном обзоре результаты клинических рандомизированных исследований продемонстрировали улучшение систолической и диастолической функций миокарда, функционального состояния скелетной мускулатуры, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение периферического кровообращения и дилатационных свойств кровеносных сосудов, восстановление равновесия активности симпатической и парасимпатической нервной системы, что полностью согласуется с представлением о Милдронате как цитопротекторе.

Следует отметить, что в литературе не найдены результаты клинических исследований с явно отрицательными результатами эффективности Милдроната при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Следовательно, полученные авторами многочисленных исследований результаты являются основанием для применения Милдроната в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

## Список литературы

---

1. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12: 275-279.
2. Lango R., Smolenski R.T., Narkiewicz M. et al. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 21-29.
3. Morin D., Hauet T., Spedding M. et al. Mitochondria as target of antiischemic drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 49: 151-174.
4. Симхович Б.З., Витолина Р.О., Стивриня М.И. и др. Предотвращение ишемических повреждений миокарда путем снижения внутриклеточной концентрации свободного карнитина. *Кардиология* 1987; 27 (7): 85-88.
5. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J.L. et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc. Res.*, 1997; 33 (2): 243-257.
6. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. *Hertz* 2002; 27 (7): 621-636.
7. Калвиньш И.Я. Милдронат-механизм действия и перспективы его применения. 2001, 3-39. ПАО Гриндекс, Рига.
8. Kuwajima M., Harashima H., Hayashi M. et al. Pharmacokinetic analysis of the cardioprotective effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate in mice: inhibition of carnitine transport in kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 289: 93-102.
9. Spaniol M., Brooks H., Auer L. et al. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency. *Eur. J. Biochem.* 2001; 268:1876-1887.
10. Dzintare M., Baumane L., Meirena D. Involvement of nitric oxide production in the Mildronate mechanism of action. *Pharmacology Reviews and Communications. Taylor & Francis Health Sciences* 2002, 12 (3): 163-170.
11. Liepinsh E., Vilskersts R., Loca D. et al. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gamma-butyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat heart infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 48(6): 314-319.

12. Dambrova M., Cirule H., Svalbe B. et al. Effect of inhibiting carnitine biosynthesis on male rat sexual performance. *Physiol. Behav.* 2008; 95(3): 341-347.
13. Сорока Н.Ф. Милдронат сегодня: ренессанс препарата или укрепление позиций в клинической практике <http://www.mildronat.ru>.
14. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc Med.* 2002 Aug;12(6): 275-9. Review.
15. Sjakste N., Kalvinsh I. Mildronate: an antiischemic drug with multiple indications. *Pharmacologyonline*, 2006, 1: 1-18.
16. Hayashi Y., Kirimoto T., Asaka N. et al. Beneficial effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor in rats with heart failure following myocardial infarction. *Eur J Pharmacol.* 2000 May 3; 395(3):217-24.
17. Hayashi Y., Tajima K., Kirimoto T. et al. Cardioprotective effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on cardiac dysfunction induced by ischemia/reperfusion in isolated rat hearts. *Pharmacology.*, 2000 Nov; 61(4): 238-43.
18. Kirimoto T., Nobori K., Asaka N. et al. Beneficial effect of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1996 Mar-Apr; 331(2): 163-78.
19. Aoyagi T., Sugiura S., Eto Y. et al. Inhibition of carnitine synthesis protects against left ventricular dysfunction in rats with myocardial ischemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997 Oct; 30(4): 468-74.
20. Akahira M., Hara A., Abiko Y. Effect of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on myocardial derangements induced by hydrogen peroxide in the isolated perfused rat heart. *Fundam Clin Pharmacol.* 1997;11(4):356-364.
21. Asaka N., Muranaka Y., Kirimoto T., Miyake H. Cardioprotective profile of MET-88, an inhibitor of carnitine synthesis, and insulin during hypoxia in isolated perfused rat hearts. *Fundam. Clin. Pharmacol* 1998;12(2):158-63.
22. Yonekura K., Eto Y., Yokoyama I. et al. Inhibition of carnitine synthesis modulates protein contents of the cardiac sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase and hexokinase type I in rat hearts with myocardial infarction. *Basic. Res. Cardiol.* 2000; Oct 95(5): 343-348.
23. Веверис М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности Милдроната. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. 1991; вып. 19, Рига, "Зинатне": 23-29.
24. Люсов В.А., Савчук В.И., Дудаев В.А. и др. Влияние Милдроната на электрическую стабильность миокарда. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия 1991. вып. 19, Рига, "Зинатне": 153-158.

25. Veveris M., Smilsaraja B. Experimental hypercholesterolemia and atherosclerosis model in laboratory mice. *Baltic J. Lab. Anim. Sci.* 2000; 10, № 3-4: 194-199.
26. Окуневич И.В., Рыженков В. Е. Антиатеросклеротическое действие Милдроната в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2002, № 2 : 24-27.
27. Vilskersts R., Liepinsh E., Mateuszuk L. et al. Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDLR<sup>-/-</sup> mice. *Pharmacology.* 2009;83(5):287-293. doi: 10.1159/000210015. Epub 2009 Mar 27.
28. Dzintare M., Baumanes L.; Meirena D. et.al. Involvement of nitric oxide production in the mildronate mechanism of action. *Pharmacology reviews and communications* 2002; 12: 163-170.
29. Krivtsova E.I., Pavlova N.G., Ponomarenko I.P. et al. Mechanism of the mildronate effect on the development of rabbit embryos during placental insufficiency. *Biull Eksp Biol Med.* 1998 Aug;126(8):182-185.
30. Liepinsh E., Vilskersts R., Loca D. et al. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gamma-butyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat heart infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006 Dec;48(6):314-9.
31. Kirimoto T., Asaka N., Hayashi Y. et al. MET-88: SR Ca<sup>2+</sup>-Uptake Stimulator for Treating Chronic Heart Failure (pages 75–86). *Cardiovascular drug reviews* 1999, 17, № 1: 75-86.
32. Liepinsh E., Kuka J., Svalbe B. et al. Effects of long-term mildronate treatment on cardiac and liver functions in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009 Dec;105(6):387-94. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00461.x. Epub 2009 Aug 5.
33. Peng Y., Yang J., Wang Z. et al. Determination of mildronate by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study in healthy Chinese volunteers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 Feb 15;878(5-6):551-6. doi: 10.1016/j.jchromb.2009.12.030. Epub 2010 Jan 6.
34. Zhang J., Cai L.J., Yang J. et al. Nonlinear pharmacokinetic properties of mildronate capsules: a randomized, open-label, single- and multiple-dose study in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011 Jun 16. doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00962.x. [Epub ahead of print].
35. Liepinsh E., Konrade I., Skapare E. et al. Mildronate treatment alters  $\gamma$ -butyrobetaine and l-carnitine concentrations in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol.* 2011 Sep;63(9):1195-201. doi: 10.1111/j.2042-7158.2011.01325.x. Epub 2011 Jul 6.
36. Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В. Результаты применения Милдроната в остром периоде инфаркта миокарда. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. 1991 Выпуск 19. Рига, "Зинатне" : 135-139.

37. Виноградов А.В., Савчук В.И., Серегин Е.О. и др. Использование Милдроната в лечении сердечной недостаточности. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия 1991. Выпуск 19. Рига "Зинатне": 118-126.
38. Арутюнов Г.П., Дмитриев Д. В., Мелентьев А. С. Опыт применения препарата Милдронат для лечения острого инфаркта миокарда. Клиническая геронтология 1996 № 1, 23-25.
39. Семиголовский Н.Ю. Применение антиоксидантов в остром периоде инфаркта миокарда. Анестезиология и реаниматология. 1998; № 2: 56-61.
40. Тюриков П.Ю., Зуева О.Н., Шарова В.Г. Кардиопротективное действие метаболического препарата Милдронат. Успехи современного естествознания. 2004 № 10, 131-132.
41. Латфуллин И.А., Подольская А.А., Ишмурзин Г.П. Эффективность Милдроната в остром периоде инфаркта миокарда. Вестник современной клинической медицины. 2009; Т. 2. № 4. С. 23а-25.
42. Тепляков А.Т., Санкевич Т.В., Степачева Т.А., Мамчур С.Е. Миокардиальная цитопротекция ингибитором  $\beta$ -окисления жирных кислот Милдронатом в виде монотерапии и в сочетании с  $\beta$ -адреноблокатором атенололом у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка. Кардиология 2003; т 43, № 2:15-18.
43. Ярошно Н.Н., Рифель А.А, Бураков А.А. и др. Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук 2006; 3, с. 107-111.
44. Михин В. П., Кольцова О. Н. Эффективность Милдроната на постгоспитальном этапе реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда. 2012; Т 1, № 2, с. 57-61.
45. 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 типа 2 в раннем постинфарктном периоде. Биомедицина 2006; Т. 1. № 3. С. 67-69.
46. Карпов Р.С., Дудко В.А., Шипулин В.М. Клинико - инструментальная оценка эффективности лечения больных с сочетанным атеросклерозом коронарных, мозговых и периферических артерий. 1991; Т. 63. № 4. с. 90-94.
47. В.А. Визир. Клинические аспекты применения милдроната в кардиологии. Метаболическая терапия: Клинические аспекты применения. 3-ий международный симпозиум "Церебροкардиальная патология-новое в диагностике и лечении". Судак 2001. 26 - 29 апреля: 21-26.
48. Skārda I., Klincāre D., Dzērve V. et al. Modulation of myocardial energy metabolism with Mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure. Proceedings of Latvian Academy of Sciences 2001; 55, 2/3: 73-79.

49. Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Lukina J.V. et al. Influence of mildronate on efficiency of antianginal therapy in patients with stable burden angina. *Rational Pharmacother.Cardiol.* 2005; 2:37-42.
50. Михно М.М., Сукало Е.А., Пристром А.М. Опыт применения милдроната® в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология в Беларуси* 2012; 3:83-91.
51. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. и др. Антиоксидантный эффект кардиопротектора Милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. *Российский кардиологический журнал* 2009; №1 с. 31-37.
52. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора Милдроната. *Российский кардиологический журнал* 2009; № 2: 54-58.
53. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии Милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007; Т. 3. № 3. С. 10-14.
54. Тюриков П.Ю. Влияния Милдроната на показатели липидного профиля и функции эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения. *Фундаментальные исследования.* 2004. № 4. С. 42-43.
55. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертонией. *Российский кардиологический журнал* 2009; № 6. С. 34-39.
56. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения Милдроната у больных с сердечно - сосудистой патологией. *Российский кардиологический журнал* 2010; № 4. с. 83-92.
57. 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):544-51.
58. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II. *Zdorovje Ukraini* 2010; 7 (236), 1-3.
59. Дзерве В., Поздняков Ю.М. Эффективность Милдроната при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией. *Профилактическая медицина*, 2010; 3, 46-47.
60. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. *Seminars in Cardiovascular Medicine* 2010; 16:3.
61. Бойцов С.А., Овчинников Ю.В., Захарова А. Применение Милдроната для лечения хрони-

- ческой недостаточности кровообращения I стадии у мужчин 40-50 лет. Клиническая медицина и патофизиология 1998; № 1-2. С. 25.
62. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение Милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина 1999; Т. 77. № 3. С. 41.
63. Недошивин А.О. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова. Санкт-Петербург, 2002, с.32.
64. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения Милдронатом. Терапевтический архив 1999; Т. 71. С. 10.
65. Karpov R.S., Koshelskaja O.A., Vrublevskij A.V. et.al. Clinical efficacy and safety of Mildronate in the treatment of chronic heart failure of patients with ischemic heart disease. Кардиология, 2000; 6, 69-74.
66. Skārda I., Klincāre D., Dzērve V. et.al. Modulation of myocardial energy metabolism with Mildronate– an effective approach in the treatment of chronic heart failure. Proceedings of Latvian Academy of Sciences 2001; 55, 2/3: 73-79.
67. Dzerve V., Matisone D., Kukulis I. et.al. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (1 st report). Seminars in Cardiology 2005, 11, 2: 56-64.
68. Dzerve V., Kukulis I., Matisone et al. Influence of Mildronate on myocardial contractility in patients with chronic heart failure: results of a clinical trial (the 2nd report). Украинский кардиологический журнал 2005, № 6. on-line.
69. Andris Vitols, Daina Voita, Vilnis Dzerve. Mildronate improves carotid baroreceptor reflex function in patients with chronic heart failure, Seminars in Cardiovascular Medicine 2008; 13: 6: 1-6.
70. Воронков Л.Г., Шкурят И.А., Луцак Е.А. Влияние Милдроната на эндотелий - зависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008; Т. 4. № 2. с. 38-40.
71. Сергиенко И.В., Бугрий М.Е., Балахонова Т.В., Ткачев Г.А., Сергиенко В.Б. Возможность использования корректоров метаболизма в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью кровообращения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007; Т. 3. № 4. с. 25-31.

72. Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А., Полонская Я.В., Иванова М.В. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006; Т. 2, № 3: 32-36.
73. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиль О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболитического ряда Милдронатом. Российский кардиологический журнал 2005; №4. С. 68-71.
74. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Полетаева Л.В., Дудченко Т.П. Влияние Милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Российский кардиологический журнал. 2010. № 2. С. 45-51.
75. Skarda I. The antiarrhythmic effectiveness of Mildronate in the treatment of congestive heart failure. Abstracts of 3 rd biennial international symposium Klaipeda, Lithuania May 1996; 34-35.
76. Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В., Соколов А. А., Тепликов А. Т., Скарда И., Дзерве В., Клинциаре Д., Витолс А., Калниньш У., Калвиньш И., Матвея Л., Урбане Д. Клиническая эффективность и безопасность Милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000; № 6: 69-74.
77. Драпкина О.М., Козлова Е.И. Новые способы оптимизации противоишемической терапии. Российский кардиологический журнал 2010; № 1. С. 82-84.
78. Николенко Т.А. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. ГОУВПО «Курский государственный медицинский университет». Курск, 2009, 32с.
79. Кононов С.К., Соловьев О.В., Онучина Е.Л. и др. Эффективность использования Милдроната в терапии фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. Современные технологии в медицине 2011; № 3. С. 54-59.
80. Горбунов Г.Н. Опыт применения Милдроната при лечении больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Terra medica 1997; № 1: 91-95.
81. 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; Т. 87. - № 1.-с. 49-55.
82. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике - итоги, новые направления, перспективы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(1): 95-102.

83. Хлебодаров Ф.Е. Влияние Милдроната и мексикора на эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией. Автореферат дисс. 2005; Курск, Курский Гос. мед. университет, 22 стр.
84. Хлебодаров Ф.Е. и др. Эффективность комбинированной терапии Милдронатом и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией. Матер. 8 Всеросс. научно-образов. форума «Кардиология 2006», 151-153, [www.diapark.ru/docs/cardiology-2006.pdf](http://www.diapark.ru/docs/cardiology-2006.pdf).
85. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом. Российский кардиологический журнал 2009; 5: 46-50.
86. Хаишева Л.А., Шлык С.В., Глова С.Е., Быковская Т.Ю., Гончарова О.Н. Возможности медикаментозной коррекции сосудистых нарушений у пациентов с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2010; № 5 (85). с. 131-135.
87. Doliashvili T. et al. The role of cytoprotectors in the treatment of arterial hypertension in patients with obesity 2006; Tbilisi, 4 city clinical hospital (personal communication).
88. Стаценко М. Е., Недогода С. В., Туркина С. В. и др. Возможности Милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. Российский кардиологический журнал 2011; № 4 (90): 124-128.
89. Koeth R.A. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine*, published online 7 April 2013; doi:10.1038/nm.3145, p. 1-12.
90. Liepinsh E., Skapare E., Svalbe B. et al. Antidiabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 658: 277-283.
91. Liepinsh E.; Skapare E.; Vavers E. et al. M. High L-carnitine concentrations do not prevent late diabetic complications in type 1 and 2 diabetic patients. *Nutrition Research* 2012; 32(5), 320-327.



## Об авторах



### **Вилнис Дзерве MD, PhD, F.E.S.C.**

**Председатель научного совета  
Старший научный сотрудник  
Научно-исследовательский институт кардиологии  
Латвийский университет**

*Вилнис Дзерве окончил Рижский медицинский институт и получил докторскую степень в Латвийском Институте экспериментальной и клинической медицины в 1971 году. С 1990 по 2008 гг. являлся директором Латвийского института кардиологии. Действительный член Европейского общества кардиологов с 1994 г. Работал в качестве вице-президента Латвийского общества кардиологов (1991 – 2000) и Латвийского общества гипертонии (1996-2000 и с 2006 - по настоящее время), национальным координатором латвийско - финского проекта по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний (1998 – 2001), EUROASPIRE III Survey (2006- 2008) и главным исследователем EUROASPIRE IV Survey*

*(2012-2013). Секретарь Латвийского общества кардиологов, вице-президент Латвийской ассоциации врачей, директор программы WHO CINDI в Латвии.*

*Основные научные интересы: профилактическая кардиология, эпидемиология неинфекционных заболеваний и исследование гипертонической болезни. Был обладателем 6 научных грантов и главным исследователем 3-х совместных программ и 2-х латвийских государственных научно-исследовательских программ в области медицины (с 1991 – по настоящее время). Кроме того, он активно вовлечен в проведение клинических исследований. Является автором протоколов и членом руководящих комитетов международных клинических испытаний MILSS I, MILSS II, MI&CI.*

*Доктор Дзерве опубликовал 207 оригинальных научных статей и обзоров. Часто приглашаемый докладчик - представил многочисленные доклады на симпозиумах в Латвии и за рубежом.*

*Лауреат Государственной премии Латвии, премии Академии наук Латвии, Фонда развития Рижского технического университета и «Латвийского газа»; кавалер ордена Латвийской Республики Croix de la reconnaissance.*



### **Академик профессор Иварс Калвинш**

*Директор Латвийского Института органического синтеза, академик АН Латвии и действительный член Европейской Академии наук и искусств в Зальцбурге, профессор Иварс Калвинш – международно-признанный ученый в области медицинской химии, биомедицины, создания оригинальных лекарственных препаратов, автор 217 широко запатентованных изобретений и ряда лекарственных средств (милдронат, лекадин и др.), за что награжден Золотой медалью Всемирной организации интеллектуальной собственности WIPO.*

*Автор более 240 научных статей и редактор нескольких журналов в области медицины, медицинской и органической химии, профессор И. Калвинш является также лауреатом премий Г. Ванага и С. Гиллера ЛАН, Большой медали Академии и других престижных наград как Латвии, так и других стран, избран почетным членом Украинской Медикостоматологической академии и почетным доктором Рижского Технического университета.*

*Авторы выражают благодарность АО «Гриндекс» за поддержку в издании монографии.*