

О.А. Федорова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Метамакс — универсальный препарат метаболической терапии

Пандемические масштабы распространенности атеросклероза, артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета 2-го типа формируют в настоящее время потребность в универсальных цитопротекторах, способных нивелировать воздействие ишемического/гипоксического повреждения и нормализовать функции эндотелия сосудов. Ярким представителем такого класса цитопротекторов является препарат Метамакс («Дарница», Украина). Антиишемическое действие препарата основано на переключении энергоснабжения миокарда с жирных кислот на аэробный гликолиз и ограничении ацидоза. Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в развитии и прогрессировании большинства кардиоваскулярных заболеваний — хронической ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, хронической дисциркуляторной энцефалопатии, ишемического инсульта, атеросклероза нижних конечностей. Накопление γ -бутиробетаина под воздействием мельдония стимулирует биосинтез оксида азота, что способствует нормализации функции эндотелия и, соответственно, нормализации вазодилатационного ответа на гипоксию и снижению агрегации тромбоцитов. Спектр клинического применения препарата Метамакс (мельдоний) в настоящее время включает острые и хронические формы ишемической болезни сердца и цереброваскулярной патологии, диабетические сенсомоторные нейропатии, болезни периферических артерий, вегетативные дисфункции, церебральную астению, абстинентный синдром при хроническом алкоголизме. Универсальные цитопротекторные эффекты препарата Метамакс (мельдоний), подтвержденные многочисленными отечественными и международными клиническими исследованиями, открывают широкие возможности для его применения в составе комбинированной терапии в профилактике и лечении целого ряда патологических состояний, патогенез которых обусловлен ограничением снабжения тканей кислородом.

Введение

К особенностям заболеваемости человеческой популяции в XXI ст. можно с уверенностью отнести растущую коморбидную нагрузку на пациента, которая является не только существенным бременем для больного, но и серьезным вызовом современной медицинской науке с необходимостью поиска новых эффективных терапевтических стратегий. В нозологической структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения Украины и большинства других стран лидирующие позиции занимают болезни системы кровообращения (артериальная гипертензия (АГ), острые и хронические формы цереброваскулярной патологии, острые и хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероз сосудов нижних конечностей), а также метаболические расстройства и их осложнения (ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД) 2-го типа).

Полиорганные нарушения, развивающиеся при кластерном (сочетанном) характере указанной патологии, формируют ряд сложностей в проведении рациональной медикаментозной терапии, сопряженной с высоким риском полипрагмазии и, соответственно, развития нежелательных побочных реакций. Несмотря на появление инновационных версий антиангинальных, ангиопротекторных и антигипертензивных препаратов, эффективность лекарственных средств с традиционной точкой приложения на уровне органов-мишеней является недостаточной.

Пандемические масштабы распространенности АГ, ожирения, СД 2-го типа формируют в настоящее время глобальный сдвиг терапевтической парадигмы. С учетом современных реалий в фокус внимания терапевтической интервенции переместились фармакологические препараты, обладающие универсальным воздействием на общие для многих заболеваний патофизиологические механизмы микроуровня — клеточного дыхания, энергетического метаболизма, цитотоксичности и цитопротекции. С учетом этого заслуживают внимания цитопротекторы, у которых отсутствуют специфические органы-мишени, с универсальной способностью нивелировать негативные последствия деструктивных клеточных процессов, оптимизировать локальные участки тканевого дыхания и метаболизма и существенно повышать толерантность клеток к факторам повреждающего воздействия (ишемия, гипоксия, оксидативный стресс, алкогольное и токсическое повреждение).

Тканевая ишемия, энергетический метаболизм и цитотоксичность

Отметим, что в основе патогенеза наиболее распространенных в настоящее время клинических состояний лежит нарушение энергетического внутриклеточного обмена вследствие выраженной тканевой ишемии — критического несоответствия между потребностями тканей в кислороде и фактическим его поступле-

нием (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., 2010).

Тканевая ишемия способствует развитию нарушений промежуточного метаболизма, обеспечивающего превращение веществ и энергии в организме, и направленного на поддержание его жизнеспособности. Данные процессы опосредованы биохимическим распадом молекул глюкозы, жиров с выработкой энергии в виде главных энергоносителей — макроэргических фосфатов, молекул аденозинтрифосфата (АТФ).

Адекватное и непрерывное снабжение энергией клеток является необходимым условием нормального функционирования органов и систем, организма в целом. Именно энергетическими потребностями клеток обусловлены все механизмы регуляции работы системы кровообращения и дыхательной системы. Наиболее уязвимыми относительно адекватного «энергетического снабжения» являются ткани головного мозга и миокарда, почек, эндотелия сосудов. Жирные кислоты (ЖК) и глюкоза — ключевые энергетические субстраты в организме человека. В условиях нормального кровоснабжения таких жизненно важных органов, как миокард и головной мозг, основным источником энергообеспечения является утилизация свободных жирных кислот (СЖК), значение которых впервые установлено R.J. Bing (1953–1965) и подтверждено в последующих многочисленных исследованиях (Neely J.R., Morgan H.E. 1974). К примеру окисление ЖК обеспечивает продукцию $\approx 80\%$ энергии, потребляемой миокардом, являясь вместе с тем наиболее кислородозатратным процессом.

В ишемизированных тканях промежуточные продукты окисления ЖК накапливаются в клетках организма и способствуют повреждению целостности клеточных мембран, вызывая их гибель. Поэтому защита клеток против цитотоксических метаболитов, или цитопротекция, является одной из наиболее перспективных стратегий лечения цито- и органодеструктивных последствий ишемии (Калвиныш И.Я., 2002).

Ишемия миокарда

Основные субстраты для выработки энергии в кардиомиоцитах — СЖК, обеспечивающие 60–80% синтеза АТФ, и глюкоза (20–40% синтеза АТФ) (Stanley W.C. et al., 2005). Глюкоза подвергается анаэробному гликолизу с образованием небольшого ($\approx 10\%$) количества АТФ и пирувата, последний поступает в митохондрии, где с помощью пируватдегидрогеназного комплекса подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацил-КоА. СЖК в цитоплазме кардиомиоцита преобразуются в ацил-КоА ЖК, с дальнейшим его β -окислением в митохондриях с образованием ацетил-КоА. Образующийся в ходе метаболизма глюкозы и СЖК ацетил-КоА поступает в цикл Кребса, где происходит основной синтез макроэргических фосфатов — АТФ (Stanley W.C. et al., 2005).

В условиях ишемии или реперфузии кардиомиоцитам для обеспечения сократимости и выживаемости необходим достаточный синтез АТФ. Основной путь энергетического обмена связан с β -окислением ЖК в митохондриях, а вспомогательный путь представлен гликолизом с последующим окислением в митохондриях пирувата (Асташкин Е.И., Глезер М.Г., 2012). В условиях гипоксии метаболизм миокарда меняется. Коротко- и длинноцепочечные ЖК поступают в митохондрии, но для их окисления в клетке недостаточно кислорода. В результате недоокисления в кардиомиоцитах накапливаются недоокисленные активные формы ЖК в виде ацилкарнитина и ацил-КоА. Именно данные метаболиты способны разрушать клеточные мембраны и блокировать доставку уже синтезированной АТФ органеллам клетки. В результате может наступить гибель клеток. Недоокисленные продукты длинноцепочечных ЖК — ацилкарнитин и ацил-КоА — блокируют Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулаума (кальциевый насос), Na^+/K^+ -АТФазу сарколеммы (натриевый и калиевый насосы), адениннуклеотидтранслоказу (АТФ-насос). Накопление недоокисленных ЖК в условиях недостатка кислорода блокирует и окисление глюкозы, как это бывает в случае реперфузии ишемизированного миокарда. Длинноцепочечный ацилкарнитин способен вызвать контрактуру ишемизированного миокарда. Интенсивное окисление ЖК в миокарде в постшемический период резко снижает функциональные возможности сердца (Ventura-Clapier R. et al., 2004). Клиническими про-

явлениями тканевого коронарного энергодефицита могут быть одышка, повышение частоты сердечных сокращений, ощущение голода.

Применение препаратов, различными путями блокирующих β -окисление ЖК и стимулирующих окисление глюкозы, рассматривают как одно из наиболее перспективных направлений миокардиальной цитопротекции.

Церебральная ишемия

Цереброваскулярная патология давно перешла из категории сугубо медицинской проблемы в категорию медико-социального бремени. Прогрессирующее поражение церебральных сосудов становится причиной тяжелой утраты трудоспособности, в более поздних стадиях заболевания — способности к самообслуживанию с существенным ухудшением качества жизни пациентов.

Основным патогенетическим фактором развития ишемии ткани мозга является дефицит кислорода и глюкозы и, соответственно, угнетение процессов энергетического метаболизма (Siesjö B. et al., 1999; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001). Особенностью головного мозга является практически полное отсутствие ресурсов субстратов окислительного фосфорилирования и высокая интенсивность обмена веществ в нейронах. Неадекватная оксигенация мозга способствует тому, что оставшиеся запасы глюкозы утилизируются по энергетически невыгодному пути анаэробного метаболизма с низким выходом макроэргических фосфатов.

Ключевым фактором гипоксического повреждения мозга является ишемический, или глутаматный каскад, который многие исследователи рассматривают в качестве триггера эксайтотоксического повреждения и основной причины гибели нейронов.

Глутамат является возбуждающим нейромедиатором и содержится в большинстве нейронов головного мозга. В нормальных условиях нейроны и клетки глии поглощают избыточный глутамат из межклеточного пространства, в условиях ишемии нарушение энергетически зависимых процессов обратного поглощения способствует его накоплению во внеклеточном пространстве, вследствие чего развивается каскад метаболических нарушений, среди которых ключевую роль играют процессы свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов. Указанные метаболические нарушения способствуют запуску процессов апоптоза (Евтушенко С.К., 2010).

Кроме того, в тканях мозга происходит накопление недоокисленного продукта метаболизма глюкозы — молочной кислоты, что способствует закислению среды (Камчатнов П.Р. и соавт., 2010). Нейроны, находящиеся в центральной зоне формирующегося инфаркта, тотально гибнут по механизму острого ишемического некроза в течение нескольких минут после прекращения кровотока (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001).

Фармакотерапия тканевой ишемии

Рациональная фармакологическая коррекция тканевой ишемии приобретает особую актуальность вследствие крайней уязвимости ишемизированных органов к побочным эффектам целого ряда фармакологических воздействий. Так, попытки использовать в условиях тканевой гипоксии для энергосинтеза СЖК путем применения стимуляторов β -окисления (L-карнитин) могут способствовать значительному усугублению кислородного голодания ткани (Румянцева С.А. и соавт., 2012).

Общность развития ишемического повреждения органов-мишеней, а также высокая коморбидная нагрузка у пациентов с болезнями системы кровообращения повышают востребованность универсального цитопротектора с выраженными нейро-, кардио- и ангиопротекторными эффектами, антиоксидантными свойствами и хорошей сочетаемостью с препаратами основной терапии.

В условиях прогрессирующей ишемии патогенетически обоснованным и необходимым представляется применение фармакотерапии, обеспечивающей весь спектр органопротекторных механизмов, включающих антигипоксический, антиоксидантный, вазопротекторный эффекты.

Антигипоксический эффект подразумевает коррекцию метаболизма с перестройкой с анаэробного пути на аэробный, что, как указано выше, сопряжено с меньшей потребностью кислорода в сравнении с β -окислением ЖК. Нормализация метаболизма позволяет минимизировать степень гипоксии (ишемии) тканей за счет рационального использования кислорода, поступающего в недостаточном количестве.

Антиоксидантный эффект обеспечивается инактивацией свободных радикалов, предупреждением их образования, активацией антиоксидантных ферментов. Он включает также блокирование поступления в клетку продуктов распада СЖК. Перечисленный комплекс антиоксидантных эффектов позволяет утилизировать свободные радикалы и нейтрализовать их негативное воздействие на организм.

Вазопротекторный эффект: особая роль в регуляции сосудистого тонуса принадлежит оксиду азота (nitric oxide — NO), наиболее мощному эндогенному вазодилатору. NO, воздействуя на гуанилатциклазу, способствует увеличению синтеза циклического гуанидинмонофосфата, накопление которого обуславливает релаксацию сосудов и их дилатацию (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., 2010).

Одним из хорошо изученных и широко применяемых в кардиологии цитопротекторов является триметазидин, в основе действия которого лежит блокада β -окисления СЖК в митохондриях в условиях ишемии, в результате чего угнетается более кислородозатратный путь синтеза АТФ из СЖК (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., 2010).

Особым представителем группы цитопротекторов является мельдоний, блокирующий синтез карнитина из γ -бутиробетаина за счет обратимого конкурентного ингибирования фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, тем самым снижая карнитинзависимый транспорт ЖК в митохондрии. К преимуществам мельдония в сравнении с триметазидином можно отнести то, что в митохондриях не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма ЖК, предшествующих β -окислению, которые могут стать источником образования токсических липопероксидов вследствие активации свободнорадикальных процессов при ишемии или реперфузии миокарда (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., 2010).

Таким образом, мельдоний является метаболически более высокотехнологичным цитопротектором, не загрязняющим митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен в миокарде, что позволяет применять его при ряде патологических состояний, особенно уязвимых к токсическому повреждению продуктами промежуточного обмена (хронические формы ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ишемического генеза, метаболические нарушения в органах-мишенях, АГ, диабетическая нейропатия).

Ярким примером стабильного успешного опыта клинического применения метаболического препарата с комплексным воздействием на все патогенетические звенья ишемического тканевого повреждения является препарат Метамакс («Дарница», Украина), обладающий многокомпонентным действием, стабилизирующим микроциркуляторный кровоток и энергогомеостаз.

Препарат Метамакс (мельдоний) содержит в качестве активного вещества 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионата дигидрат и является структурным аналогом γ -бутиробетаина (близкого по строению к основному нейромедиатору сосудистой и нервной систем — ацетилхолину).

Мельдоний — антиишемический препарат, разработанный в Латвийском институте органического синтеза в качестве ингибитора карнитинового биосинтеза с целью предупреждения накопления цитотоксических промежуточных продуктов β -окисления ЖК в ишемизированных тканях и блокирования данного кислородоёмкого процесса. Препарат зарегистрирован на постсоветском пространстве во второй половине 80-х годов XX ст., а также запатентован в ряде стран — лидеров мирового фармацевтического рынка — США, Японии, Канаде, Великобритании, Франции, Италии, Германии, Швейцарии. Более 20 лет мельдоний успешно применяют в клинической практике в качестве универсального цитопротектора при комплексной терапии острых и хронических форм заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играет прогрессирующая ишемия.

Наряду с высокой клинической эффективностью в терапии ИБС многочисленные

исследования подтвердили позитивное воздействие препарата на церебральное кровообращение и функции центральной нервной системы (ЦНС) (Sjakste N. et al., 2005).

В настоящее время препарат широко применяют в клиниках неврологического профиля в терапии у пациентов с нарушением мозгового кровообращения. Кроме того, получены данные о положительном воздействии мельдония на психоэмоциональный статус — повышается активность больных, уменьшается выраженность двигательных дисфункций, а также таких симптомов, как астения, головокружение и тошнота (Sjakste N. et al., 2005).

Поскольку мозг не утилизирует ЖК в качестве энергетического субстрата, рассматривают другие механизмы действия мельдония в ЦНС. Некоторые работы свидетельствуют о возможном существовании альтернативного, некарнитинзависимого механизма действия препарата. Данные последних исследований свидетельствуют, что ЦНС-эффекты мельдония могут быть опосредованы стимуляцией продукции NO в эндотелии сосудов посредством модификации γ -бутиробетаина и его эфиров. Данная гипотеза предполагает возможность повышения образования эфиров γ -бутиробетаина под воздействием мельдония. Эфиры обладают выраженными холиномиметическими свойствами и могут активировать фермент NO-синтазу путем воздействия на ацетилхолиновые рецепторы или на специфические рецепторы γ -бутиробетаиновых рецепторов (Sjakste N. et al., 2005).

Механизм действия препарата Метамакс

Препарат Метамакс (мельдоний) угнетает активность γ -бутиробетаингидроксилазы, снижает содержание свободного карнитина, снижает карнитинзависимое окисление ЖК. В условиях ишемии тканей он восстанавливает баланс между доставкой кислорода и его потреблением клетками, предупреждает нарушение транспорта АТФ, одновременно активизирует гликолиз без дополнительного потребления кислорода. Вследствие снижения концентрации карнитина происходит усиление синтеза эндогенного вазодилатора — γ -бутиробетаина. Метамакс оказывает стимулирующее воздействие на ацетилхолиновые рецепторы, что, в свою очередь, индуцирует эндотелиальную NO-синтазу, с дальнейшей стимуляцией синтеза NO и снижением содержания внутриклеточного кальция. Данные механизмы способствуют расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки микроциркуляторного русла и артерий мышечного типа, что проявляется умеренной рецепторно-индуцированной вазодилатацией, имеющей ключевое значение в условиях тканевой ишемии.

Метамакс способствует снижению синтеза длинноцепочечных ЖК и подавлению их транспортировки через клеточную мембрану. Препарат снижает также карнитинзависимое окисление, тем самым по-

вышая эффективность использования кислорода и предупреждая внутриклеточное накопление активных радикалов ацилкарнитина — активированной формы неокисленных ЖК.

Основные цитопротекторные эффекты препарата реализуются посредством следующих механизмов:

- восстановление внутриклеточного баланса между доставкой кислорода и его потреблением в условиях тканевой ишемии;
- предупреждение блокирования транспорта АТФ;
- снижение карнитинзависимого окисления ЖК;
- активация гликолиза без дополнительного потребления кислорода;
- стимуляция утилизации энергетически выгодного пирувата в гликолитическом цикле;
- индуктирование эндотелиальной NO-синтазы, стимулирующей синтез NO, а также активации вазодилатации;
- нейтрализация накопления токсических продуктов промежуточного обмена в клетке.

Основные направления клинического применения

Механизм действия препарата Метамакс определяет универсальность его клинического применения и широкий спектр фармакологических эффектов. Мельдоний проявляет антиоксидантное действие, угнетает перекисное окисление липидов (ПОЛ), способствует нормализации функции эндотелия, уменьшению выраженности вазоспазма. Мельдоний обладает плейотропными эффектами: способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшает метаболизм глюкозы и липидов, что важно в контексте проблемы метаболического синдрома и СД.

При ХСН препарат способствует повышению сократительной функции миокарда и толерантности к физической нагрузке, при ИБС с клиникой стенокардии напряжения — снижению частоты ангинозных приступов, при острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения — улучшению циркуляции крови в очаге ишемии, перераспределению мозгового кровообращения в пользу ишемизированного участка (Карпов Р.С., 2000; Курята А.В. и соавт., 2011).

Мельдоний способствует улучшению функции миокарда в условиях ишемии посредством модулирования энергетического метаболизма сердечной мышцы. Данные биохимических и фармакологических исследований подтверждают гипотезу о механизме действия мельдония, базирующаяся на регулирующем воздействии на концентрацию карнитина. Основанная на данном эффекте терапия с применением мельдония переключает энергетический метаболизм миокарда с окисления ЖК на более энергоэкономичный в условиях ишемии путь окисления глюкозы.

Вследствие повышения устойчивости клеточного метаболизма и мембранных

структур к условиям ишемического стресса под воздействием мельдония, его можно рассматривать в качестве активного агента фармакологического preconditionирования (Dambrova M. et al., 2002).

По данным литературы, применение мельдония у пациентов с ИБС, в том числе перенесших вмешательства по поводу коронарного шунтирования и/или стентирования, способствовало нормализации эндотелиальной и гуморальной регуляции, уменьшению ПОЛ и повышению уровня защитных антиоксидантных систем (Волов Н.А. и соавт., 2006).

Данные ряда клинических исследований свидетельствуют о замедлении формирования зоны некроза и уменьшении периода реабилитации у больных с инфарктом миокарда при применении мельдония (Ярохно Н.Н. и соавт., 2006; Латфуллин И.А. и соавт., 2009).

Схожие механизмы реализуются также при хронической цереброваскулярной патологии (Максимова М.Ю. и соавт., 2009; Стаценко М.Е. и соавт., 2011). У пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения доказана высокая эффективность и антиоксидантные эффекты мельдония (Румянцев С.А. и соавт., 2013). Поскольку мозг не утилизирует ЖК в качестве энергетического субстрата, рассматривают другие механизмы действия мельдония в ЦНС. Некоторые работы свидетельствуют о возможном существовании альтернативного, некарнитин-зависимого механизма действия препарата. Данные последних исследований свидетельствуют, что ЦНС-эффекты мельдония могут быть опосредованы стимуляцией продукции NO в эндотелии сосудов посредством модификации γ -бутиробетаина и его эфиров. Данная гипотеза предполагает возможность повышения образования эфиров γ -бутиробетаина под воздействием мельдония. Эфиры обладают выраженными холиномиметическими свойствами и могут активировать фермент NO-синтазу путем воздействия на ацетилхолиновые рецепторы или на специфические рецепторы γ -бутиробетаиновых рецепторов (Sjakte N. et al., 2005).

Метамакс проявляет тонизирующее воздействие на ЦНС, уменьшает выраженность функциональных нарушений симпатической и вегетативной нервной системы, в том числе при абстинентном синдроме у больных хроническим алкоголизмом, оказывает положительное влияние на дистрофически измененные сосуды сетчатки и клеточный иммунитет. Препарат способствует повышению работоспособности, уменьшению выраженности симптомов психического и физического перенапряжения, активизирует тканевую и гуморальную иммунитет.

Метамакс и эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция характеризуется развитием специфических из-

менений физиологии эндотелия, проявляющихся снижением вазодилатации, изменением протромботических свойств и развитием провоспалительного состояния. Механизмы, вовлеченные в снижение вазодилатационного ответа при дисфункции эндотелия, включают снижение синтеза NO, снижение доступности депо L-аргинина для NO-синтазы, ускоренный метаболизм NO (при повышении продукции свободных радикалов), либо сочетание всех перечисленных факторов.

Эндотелиальная дисфункция является ключевым моментом прогрессирования сердечно-сосудистого континуума с генерализацией сосудистого поражения и клинической манифестацией органных поражений различной локализации.

Мельдоний является препаратом выбора при необходимости коррекции дисфункции эндотелия в рамках системной органопротекции и торможения процессов свободнорадикального окисления, поскольку, наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы, угнетения синтеза карнитина, препарат способствует накоплению γ -бутиробетаина, способного стимулировать рецепторы к ацетилхолину. Вследствие указанных процессов активируется синтез NO, что обеспечивает вазопротекторный и антиоксидантный эффекты мельдония.

Рандомизированные клинические исследования

20-летний опыт клинического применения мельдония характеризуется устойчивым расширением спектра его терапевтического применения на основании результатов многочисленных клинических исследований, проведенных в исследовательских центрах Украины и стран ближнего и дальнего зарубежья. Аспекты клинического применения мельдония, профиль его безопасности хорошо изучены и представляют перспективный материал для развития инновационных терапевтических подходов и стратегий в решении задач, стоящих перед современными клиницистами.

Кардиопротекторные/антиангинальные свойства

В контролируемом клиническом исследовании 2006 г. с участием 117 пациентов изучали цитопротекторные эффекты мельдония в отношении параметров окислительных процессов и эндотелиальной функции у лиц пожилого возраста с ИБС. Критериями включения были возраст пациентов обоего пола <60 лет с диагностированной ИБС, сердечной недостаточностью (СН) II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов), АГ, отсутствие СД. Пациенты были рандомизированы на две группы: основная группа — 67 пациентов в возрасте 75,4±0,5 года получали лечение мельдонием в дозе 500 мг/сут в сравнении со стандартной базовой тера-

пией в течение 12 нед; контрольная группа — 50 пациентов в возрасте 74,0±0,6 года (получали только стандартную базовую терапию в течение 12 нед). Такие параметры, как липидный профиль плазмы крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности — ЛПНП), липопротеины высокой плотности, антиоксидантный потенциал ЛПНП (концентрация α -токоферола и ретинола в ЛПНП, исходное содержание продуктов ПОЛ, резистентность ЛПНП окислению *in vitro*, а также уровень метаболитов NO в плазме крови), оценивали на исходном уровне, а также через 4 и 12 нед наблюдения. Не выявлено какого-либо воздействия мельдония на параметры липидного профиля крови у пациентов пожилого возраста с ИБС. Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛПНП был снижен, резистентность ЛПНП к окислению *in vitro* повышена у пациентов основной группы после 12 нед исследования в сравнении с аналогичными параметрами перед началом исследования у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Уровень метаболитов NO крови в 1,5 раза превышал таковой в основной группе после 12 нед наблюдения в сравнении с аналогичными параметрами до начала исследования у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$). Вместе с тем установлен ряд антиатерогенных эффектов мельдония у лиц пожилого возраста с ИБС — таких как снижение активности процессов ПОЛ в ЛПНП и повышение синтеза/секреции NO в плазме крови (Shabalina A.V. et al., 2006).

В открытом рандомизированном исследовании 2007 г. сравнивали клиническую эффективность мельдония в комплексной терапии при ХСН и базовой терапии у больных ХСН и СД 2-го типа в постинфарктный период. В исследование включили 60 пациентов с ХСН II и III ФК по классификации NYHA возрасте 43–70 лет с сопутствующим СД 2-го типа. Пациентов наблюдали в ранний постинфарктный период (3–4-я недели от момента развития инфаркта миокарда). Участников рандомизировали на две группы: 30 пациентов основной группы получали базовую терапию в сочетании с мельдонием в дозе 1 г/сут, в то время как 30 пациентов контрольной группы получали только базовую терапию. Период наблюдения составил 16 нед. В динамике отслеживали следующие параметры: ФК ХСН по классификации NYHA, результаты 6-минутного нагрузочного теста с ходьбой, показатели фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) (left ventricular ejection fraction — LVEF), время изоволюмического расслабления ЛЖ, наличие/выраженность микроальбуминурии, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), функциональный почечный резерв (ФПР), показатели углеводного и липидного обмена, показатели вариабельности сердечного ритма (BCP), а также качество жизни. Применение мельдония в дополнение к базовой терапии ассоциировалось с более достоверным снижением ФК ХСН (19% против 14%), повышением результатов 6-минутного

теста с ходьбой (25,5% против 18%), с тенденцией к нормализации диастолической функции сердца и повышению LVEF (12% против 7%). В сравнении с базовой терапией, у пациентов группы применения мелдония продемонстрировано статистически достоверное улучшение функции почек, в частности повышение показателей СКФ на 20% против 2% ($p < 0,05$), уменьшение удельного веса пациентов с истощенным ФГП ($p < 0,05$), существенное снижение средней выявляемости микроальбуминурии (24% против 9%; $p < 0,05$). В основной группе отмечено значительное снижение уровня триглицеридов в плазме крови (на 33%; $p < 0,05$) и общего холестерина (на 28%; $p < 0,1$). Отмечены также гипогликемизирующие свойства мелдония. Применение мелдония в составе базовой терапии способствовало нормализации функций вегетативной нервной системы и повышению качества жизни (Statsenko M.E. et al., 2007).

С целью оценки эффективности различных дозовых режимов применения мелдония в сочетании со стандартной терапией, направленной на повышение толерантности к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, проведено одно из наиболее масштабных клинических исследований — проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование второй фазы MILLS I, в которое включили 512 пациентов с хронической ИБС с ангиальными приступами в качестве ограничивающего фактора при выполнении нагрузочного теста. Исследование проводили в 72 исследовательских центрах 4 стран. Первичным индикатором эффективности определена динамика продолжительности выполнения нагрузочного велоэргометрического теста в период от исходного уровня до 12-й недели терапии. Вторичной конечной точкой определена динамика максимально достигаемой нагрузки и времени начала развития ангинозной боли от исходного уровня до 12-й недели терапии. Пациенты были распределены на четыре группы для получения стандартной терапии в сочетании с мелдонием в различных дозовых режимах и одну группу для получения стандартной терапии в сочетании с плацебо. Средняя динамика общей продолжительности выполнения нагрузочного теста в группах применения мелдония в дозах 100 и 300 мг составила $-2,12 \pm 108,45$ и $11,48 \pm 62,03$ с соответственно. Средняя динамика показателей в группе плацебо составила $-7,10 \pm 81,78$ с. Средние значения различий в группах приема мелдония в дозах 100 и 300 мг и плацебо были статистически незначимы. У пациентов группы применения мелдония в дозе 1000 мг выявили значительное улучшение динамики продолжительности теста ($35,18 \pm 53,29$ с; $p = 0,002$). Применение мелдония в дозе 3000 мг ассоциировалось с незначительным улучшением показателей в сравнении с таковыми в группе приема препарата в дозе 1000 мг. Аналогичная динамика показателей вы-

явлена также и в отношении вторичной конечной точки. Данные крупного многоцентрового исследования свидетельствуют, что наиболее клинически эффективной дозой применения мелдония в сочетании со стандартной терапией является 1000 мг/сут (500 мг 2 раза в сутки) (Dzerve V., MILSS I Study Group, 2011).

В 2013 г. проведено клиническое исследование с целью изучения воздействия метаболической терапии с применением мелдония на функции ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) сердца, легочной кровотока и систолическую синхронизацию у пациентов с СН. В исследование включили 16 пациентов с СН II–III ФК по классификации NYHA — 8 мужчин и 8 женщин (средний возраст составил $69,2 \pm 9,3$ года). У больных отмечали стабилизацию состояния в течение последних 3 мес на фоне применения стандартной медикаментозной терапии (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов β -адренорецепторов, фуросемида, спиронолактона). К схеме добавляли мелдоний (500 мг 2 раза в сутки перорально) в течение 2 мес. У всех пациентов проводили стандартное эхокардиографическое исследование, цветное доплеровское картирование и тканевую доплерографию до и после 2 мес терапии с применением мелдония. Отмечены значительное уменьшение конечного систолического объема ЛЖ, увеличение фракции изгнания и фракционного сокращения ЛЖ после терапии с применением мелдония. Не выявлено значительных изменений параметров тканевой доплерографии ЛЖ. Отмечена лишь тенденция к повышению систолической скорости сокращения ПЖ. По данным доплерографии, по завершении терапии отмечено значительное уменьшение времени изоволюметрического расслабления ПЖ и систоло-диастолического индекса, что свидетельствует об улучшении функции ПЖ и снижении давления в легочной артерии. Отмечены также улучшение показателей внутрижелудочковой синхронизации, уменьшение времени систолической задержки между внутрижелудочковой перегородкой и латеральной стенкой после применения мелдония, вместе с тем не отмечено существенных изменений показателей межжелудочковой задержки. Добавление мелдония к стандартной медикаментозной терапии способствует улучшению функций ЛЖ и ПЖ, а также снижению давления в легочной артерии у пациентов с СН (Tsverava M.D., 2013).

В 2014 г. с целью оценки эффективности воздействия 10–14-дневного курса внутривенного применения мелдония в составе комбинированной терапии на структурные и функциональные параметры, а также ВСР у пациентов с ХСН в ранний постинфарктный период проведено исследование с участием 60 пациентов обоего пола в возрасте 45–75 лет через 3–4 нед после развития инфаркта миокарда с симптомами СН ФК II–III по NYHA. Всем пациентам проводили электрокардиогра-

фический мониторинг, эхокардиографическое исследование и исследование вариабельности сердечного ритма. После распределения пациентов на две группы у пациентов основной группы ($n=30$) применяли внутривенное введение мелдония в дозе 1000 мг/сут в дополнение к базовой терапии при ИБС. Пациенты обеих групп (контрольная группа; $n=30$) на исходном уровне были скорректированы по возрасту, полу, тяжести течения заболевания и применяемым схемам базовой терапии. В обеих группах достигнуто клиническое улучшение, позитивные изменения в структурных и функциональных параметрах сердца и показателях ВСР, значительно более выраженные в группе с применением мелдония. Результаты исследования свидетельствуют, что применение мелдония у пациентов с ХСН в составе комбинированной терапии в ранний постинфарктный период способствует достижению выраженной клинической стабилизации с существенным снижением частоты ангиальных приступов и потребности в применении нитратов, снижением частоты развития эпизодов ишемии и аритмии, позитивными изменениями структурных и функциональных кардиальных параметров и показателей ВСР (Statsenko M.E. et al., 2014).

Применение мелдония при осложнениях СД

Основой профилактики и лечения поздних осложнений СД является, прежде всего, надежная нормализация углеводного обмена. Однако даже соблюдение этого условия не всегда предупреждает развитие диабетического поражения нервной системы при длительном течении заболевания (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1999).

С целью уточнения характера воздействия мелдония на оксидативный стресс тканевой кислород при применении комбинированной терапии при периферической (сенсомоторной) нейропатии у лиц с СД 2-го типа в 2007 г. проведено открытое рандомизированное исследование с участием 70 пациентов с указанной коморбидной патологией. Пациенты были рандомизированы на две группы терапии. Основная группа получала противодиабетическое лечение, препараты α -липоевой кислоты и мелдоний в течение 3 мес. Пациенты контрольной группы получали аналогичное лечение за исключением мелдония. Результаты исследования продемонстрировали, что применение мелдония способствовало улучшению клинического состояния у пациентов основной группы в сравнении с пациентами контрольной группы в отношении выраженности нейропатии по шкале симптомов, электрофизиологических свойств нервных волокон, оптимизации баланса тканевого кислорода, снижения образования продуктов ПОЛ и активации ферментов антиоксидантной защиты. Полученные данные свидетельствуют о клинической целесообразности включения мелдония в дозе 1 г/сут в стандартные схемы терапии при СД и сенсомоторной нейропатии с це-

люю повышения эффективности лечения (Statsenko M.E. et al., 2007).

Нейропротекторные эффекты мельдония

Одним из важнейших элементов эффективного контроля церебральных ишемических расстройств является нейроцитопротекторная терапия. Коррекция негативных эффектов острой и хронической мозговой ишемии подразумевает эффективное одновременное воздействие в нескольких направлениях с целью нормализации метаболических изменений, устранения транскрипционных нарушений цитокинового дисбаланса, уменьшения выраженности воздействия оксидативного стресса и цитотоксичности. Значимость оксидативного стресса в патогенезе сосудистых заболеваний мозга обуславливает клиническую целесообразность применения препаратов, объединяющих антиоксидантные, иммуномодулирующие, цитопротекторные и вазодилатирующие эффекты.

Мельдоний рассматривают в качестве универсального антиишемического препарата, нейропротекторный потенциал которого подтвержден в том числе в последних исследованиях. Целью исследования 2013 г. была оценка эффективности и безопасности внутривенного применения мельдония при остром ишемическом инсульте. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом клиническом исследовании 113 пациентов основной группы получали внутривенные инъекции мельдония, 114 пациентов группы контроля — инъекции синезаида малеата (сосудорасширяющего препарата). Кроме того, в обеих группах применяли ацетилсалициловую кислоту в качестве базовой терапии. Оценку по модифицированной шкале Рэнкина проводили через 2 нед и 3 мес после проведенного лечения. Оценку по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale — Шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения) и индексу Бартеля (Barthel Index — BI) проводили через 2 нед после лечения с последующим анализом витальных симптомов и побочных реакций. Общее количество рандомизированных пациентов составило 227 человек. После 3 мес в группах выявили существенные различия относительно первичной конечной точки, в частности в показателях модифицированной шкалы Рэнкина — 0–1 и 0–2 ($p=0,52$ и $p=0,07$ соответственно). В группах не выявлено статистически значимых различий по вторичной конечной точке, категоризированной по показателям шкалы NIHSS: >5 и >8 ($p=0,98$ и $p=0,97$ соответственно) или показателям BI: >75 и >95 ($p=0,49$ и $p=0,47$ соответственно) через 15 дней наблюдения. Частота развития тяжелых побочных реакций была сопоставимой в обеих группах. Полученные данные свидетельствуют, что применение мельдония в терапии при остром церебральном инфаркте по клинической эффективности и безопасности не уступает терапии с применением универсального периферического вазодилататора си-

напазида малеата (Zhu Y. et al., 2013). Полученные данные существенно расширяют спектр клинического применения мельдония и позиционируют его антиишемическое действие не только относительно цитопротекторного, но и вазодилатирующего эффекта.

В 2013 г. опубликованы обобщенные данные о пациентах, которым была оказана медицинская помощь в условиях отделений неотложной помощи в течение 2011 г. Оценивали состояние пациентов с хронической и острой церебральной ишемией до и после применения мельдония. Средний возраст пациентов с ишемическим инсультом и хронической церебральной ишемией составил 63,4–57,7 года соответственно. Мельдоний вводили медленно внутривенно однократно в дозе 1000 мг (10 мл 10% раствора). Результаты исследования обобщенно позволяют рекомендовать применение мельдония у пациентов с острой и хронической ишемией мозга как в стационарных, так и в поликлинических условиях (Nevzgov N.M., Markevich Y.N., 2013).

В обзоре 2013 г. впервые обобщены данные нейрофармакологических исследований клинических эффектов мельдония. Вместе с тем на различных животных моделях нейротоксических и нейродегенеративных заболеваний подтверждены выраженные нейропротекторные свойства препарата. С помощью иммуногистохимических методов и western-blot-анализа, наряду с применением отдельных биохимических тестов, продемонстрированы новые механизмы действия мельдония — регуляторные эффекты по отношению к митохондриальным процессам и экспрессии нейрональных белков, участвующих в процессах функционирования и выживания клетки, а также воспалительных процессах. Особое значение имеет способность мельдония стимулировать обучение клеток и клеточную память, а также повышать экспрессию нейрональных белков, участвующих в процессах синаптической пластичности и зрелого нейрогенеза. Данные свойства могут быть успешно использованы в неврологической практике с целью нейропротекции при лечении, в частности расстройств, ассоциированных с нейродегенеративными процессами и снижением когнитивных функций (Klusa V. et al., 2013).

В исследовании 2013 г., посвященном оценке эффективности лечения с применением мельдония в качестве антиоксидантного агента у пациентов с транзиторными ишемическими атаками, изучали динамику клинического статуса, психометрические данные и индексы ПОЛ у 40 пациентов. Значительное улучшение в субъективном статусе, функций памяти и внимания отмечали у 24 пациентов (Maksimova M.Iu., Fedorova T.N., 2013).

Применение мельдония при патологии периферических артерий

Противоишемические, цитопротекторные свойства мельдония позволяют предположить клиническую эффективность

препарата в терапии при заболеваниях периферических артерий, в частности при атеросклерозе сосудов нижних конечностей, вазоспастическом синдроме (синдроме Рейно), сопровождающихся симптомами ишемии (Дзерве В., 2010).

Одним из наиболее распространенных клинических проявлений ишемического состояния тканей является болезнь периферических артерий, манифестирующая симптомами перемежающейся хромоты. Недостаток доказательных данных относительно возможности клинического применения мельдония при заболеваниях периферических сосудов успешно восполнен результатами завершившегося в 2010 г. двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования «MI&CI», в рамках которого оценивали клиническую эффективность и безопасность применения мельдония в сочетании со стандартной терапией у пациентов с перемежающейся хромотой. В исследование включили 62 пациента обоего пола с болезнью периферических артерий и симптомом перемежающейся хромоты как фактором, лимитирующим физическую нагрузку (Дзерве В., 2010). Пациенты были рандомизированы на две группы (основную и плацебо), исходно пациенты обеих групп были сопоставимы по демографическим данным, анамнезу болезни, сопутствующей лекарственной терапии, стажу курения. Исследование проводили в течение 33 нед с использованием стандартного оборудования — беговой дорожки (тредмил Н/Р Cossmos меркурий мед 4,0). Результаты исследования продемонстрировали, что среднее значение увеличения достижения максимального субъективного порога ходьбы уже после 12 нед наблюдения в группе применения мельдония составило 176,07±154,85 м, в группе плацебо — 67,67±89,69 м. Различия между группами было статистически достоверным ($p=0,003$). После 24-недельной терапии продолжительность выполнения функциональной нагрузки пациентами, применявшими мельдоний, увеличилась на 62% (с 371 до 602 м), тогда как в группе плацебо — лишь на 34% (с 368 до 494 м). Кроме того, при анализе возрастных подгрупп пациентов выявлено, что терапия с применением мельдония способствовала увеличению продолжительности функциональной нагрузки пациентами независимо от возраста, что расширяет возрастную спектр клинического применения препарата. Отмечено, что даже через 1 мес после прекращения лечения данные динамики функционального состояния больных в группах существенно различались — в группе применения мельдония наблюдали увеличение среднего значения на 19,68±85,58 м, в группе плацебо — уменьшение на 31,43±79,17 м. Результаты исследования продемонстрировали, что стандартная терапия в сочетании с мельдонием способствует повышению толерантности больных к физической нагрузке при высоком профиле безопасности даже при продолжительном применении препарата (до 6 мес) (Дзерве В., 2010). Полу-

ченные данные подтверждают целесообразность и высокую клиническую эффективность применения мельдония в терапии заболеваний, патогенетической основой которых является прогрессирующая эндотелиальная дисфункция и ишемия тканей.

Фармакокинетические исследования

Мельдоний применяют в качестве антиангинального препарата в некоторых странах Европы в течение многих лет, вместе с тем его фармакокинетические свойства в организме человека остаются не до конца изученными. С целью оценки и сравнения фармакокинетических свойств капсульной формы мельдония после однократного перорального применения и многократного приема у здоровых китайских добровольцев в 2013 г. проведено фармакокинетическое исследование. Участники были рандомизированы для разового применения мельдония в диапазоне доз 250, 500, 1000, 1250 или 1500 мг в форме капсул. Лица, применявшие препарат в дозе 500 мг, в дальнейшем продолжили участие в фазе исследования с многократным приемом по 500 мг 3 раза в сутки в течение 13 дней. Концентрацию препарата в плазме крови анализировали методом высокоточной жидкостной хроматографии в сочетании с методом масс-спектрометрии. Переносимость оценивали в ходе всего периода наблюдения. В исследовании включили 40 добровольцев. Не отмечено какого-либо периодического или последовательного эффекта. Площадь под кривой и пиковые концентрации возрастали пропорционально уровням дозирования, в то время как период полувыведения не зависел от дозы. Нелинейные фармакокинетические свойства препарата выявлены при дозовых режимах 250–1500 мг. Отмечена аккумуляция препарата при многократном дозовом применении. В ходе проведенного фармакокинетического исследования не зарегистрировано случаев тяжелых побочных реакций. Отмечена хорошая переносимость препарата (Zhang J., Cai L.J., Yang J. et al., 2013).

Выводы

Широкий спектр фармакологических эффектов препарата Метамакс (мельдоний) обусловлен универсальностью и одновременно специфичностью механизма действия, направленного на оптимизацию внутриклеточного энергосинтеза вне зависимости от этиологии и органной локализации обменных нарушений в ишемизированных тканях.

Эффективность препарата Метамакс (мельдоний) подтверждена многочисленными отечественными и международными рандомизированными исследованиями, многолетним клиническим опытом, высокой приверженностью пациентов.

Применение препарата Метамакс у пациентов с заболеваниями органов системы кровообращения и метаболиче-

скими расстройствами, для которых характерен высокий уровень коморбидности, позволяет наиболее эффективно реализовать потенциал препарата с достижением антигипоксического, антиоксидантного, ангиопротекторного и вазодилатирующего эффектов без дополнительной фармакологической нагрузки на пациента.

Список использованной литературы

- Асташкин Е.И., Глезер М.Г.** (2012) Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиол. и сердеч.-сосуд. хирургия, 2(6): 58–65.
- Волов Н.А., Люсов В.А., Ильина Е.Е. и др.** (2006) Роль миокардиальной цитопротекции в коррекции ишемической дисфункции миокарда ЛЖ у пациентов стабильной стенокардией напряжения, перенесших ТЛАП и стентирование коронарных артерий. Рос. кардиол. журн., 1: 41–43.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И.** (2001) Ишемия головного мозга. Москва, Медицина, 328 с.
- Дзерве В.** (2010) Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий: результаты исследования MI&CI. Ліки України, 8(144): 83–85.
- Евтушенко С.К.** (2010) Взаимоотношение кардионеврологии и нейрокардиологии на клинической модели кардиоэмболического инсульта. МНЖ, 6(36): 7–6.
- Калвинш И.Я.** (2002) Милдронат и триметазидин: сходство и различия. Terra Medica, 3: 1–3.
- Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Жданова С.В.** (2010) Коррекция свободнорадикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения. Трудный пациент, 6–7(8): 26–30.
- Карпов Р.С.** (2000) Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 6: 69–74.
- Курята А.В., Гейченко В.П., Мужчиц Л.В.** (2011) Эффективность использования препарата метаболического действия милдронат в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у больных с ишемической болезнью сердца, и ее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов, уровень инсулина и кортизола. Ліки України, 4(150): 68–73.
- Латфуллин И.А., Подольская А.А., Ишмурзин Г.П. и др.** (2009) Эффективность милдроната в остром периоде инфаркта миокарда. Вестн. соврем. клин. медицины, 2(4): 23–25.
- Максимова М.Ю., Кистенев А.Б., Домашенко М.А. и др.** (2009) Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. Рос. кардиол. журн., 4(84): 54–62.
- Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е.** (2010) Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией. Рос. кардиол. журн., 4(84): 158–168.
- Мурашко Н.К.** (2012) Возможности Милдроната в кардионеврологической практике. Междунар. неврол. журн., 4(50): 25–29.
- Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Силина Е.В.** (2012) Алгоритмы и схемы терапии заболеваний, часто встречающихся в клинической практике. Медицинская книга, Москва — Санкт-Петербург, 431 с.
- Стаценко М.Е., Недогада С.В., Туркина С.В. и др.** (2011) Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. Рос. кардиол. журн., 4: 124–128.

Ярохно Н.Н., Рифель А.А., Бураков А.А. и др. (2006) Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда. Бюл. Сибир. отделения РАМН, 3(121): 107–111.

Afanasyev V.V., Murashko N.K. (2012) Mildronate — treatment of cardio-neurologic pathology in ischemia and hypoxia. Lik. Sprava, 7: 68–74.

Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. (2002) Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Trends Cardiovasc Med., 12(6): 275–279.

Dzerve V., MILSSI Study Group (2011) A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSSI». Medicina, Kaunas, 47(10): 544–551.

Klusa V., Beitnere U., Pupure J. et al. (2013) Mildronate and its neuroregulatory mechanisms: targeting the mitochondria, neuroinflammation, and protein expression. Medicina, Kaunas, 49(7): 301–309.

Maksimova M.Iu., Fedorova T.N. (2013) Mildronate in the treatment of transitory ischemic attacks. Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova, 113(6): 41–44.

Neely J.R., Morgan H.E. (1974) Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. Ann. Rev. Physiol., 36: 413–459.

Nevezorov N.M., Markevich Y.N. (2013) Efficacy and safety of mildronate in emergency medical care. Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova, 113(9 Pt. 2): 33–42.

Shabalin A.V., Ragino Iu.I., Liubimtseva S.A. et al. (2006) Effect of cytoprotection on the oxidative processes and endothelial function in elderly patients with ischemic heart disease. Adv. Gerontol., 19: 116–119.

Siesjö B., Elmér E., Janelidze S. et al. (1999) Role and mechanisms of secondary mitochondrial failure. Acta Neurochir. Suppl., 73: 7–13.

Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. (2005) Mildronate: an antiischemic drug for neurological indications. CNS Drug Rev., 11(2): 151–168.

Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. (2005) Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. Physiol. Rev., 85(3): 1093–1129.

Statsenko M.E., Belenkova S.V., Sporova O.E., Shilina N.N. (2007) The use of mildronate in combined therapy of postinfarction chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus. Klin. Med. (Mosk.), 85(7): 39–42.

Statsenko M.E., Poletaeva L.V., Turkina S.V. et al. (2008) Mildronate effects on oxidant stress in type 2 diabetic patients with diabetic peripheral (sensomotor) neuropathy. Ter. Arkh., 80(10): 27–30.

Statsenko M.E., Shilina N.N., Turkina S.V. (2014) Use of meldonium in the combination treatment of patients with heart failure in the early postinfarction period. Ter. Arkh., 86(4): 30–35.

Tsverava M.D. (2013) Influence of mildronate on left ventricular systolic, diastolic functional parameters, pulmonary arterial flow and systolic dyssynchrony in patients with congestive heart failure. Georgian Med. News, 218: 34–40.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1999) Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). Diabetes Care, 7: 125–136.

Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V. (2004) Energy metabolism in heart failure. J. Physiol., 555(Pt. 1): 1–13.

Zhang J., Cai L.J., Yang J. et al. (2013) Non-linear pharmacokinetic properties of mildronate capsules: a randomized, open-label, single- and multiple-dose study in healthy volunteers. Fundam. Clin. Pharmacol., 27(1): 120–128.

Zhu Y., Zhang G., Zhao J. et al. (2013) Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. Clin. Drug. Investig., 33(10): 755–760.

Первые 12 ч — наиболее критическое окно для проведения кардиоверсии при мерцательной аритмии



Даже при условии проведения электрокардиоверсии при фибрилляции предсердий (ФП) в течение 48 ч от момента возникновения нарушения ритма наиболее эффективным временным окном, обеспечивающим возможность минимизации ассоциированного с мерцательной аритмией риска развития тромбоэмболических осложнений первые 12 ч. Данные выводы представлены по результатам ретроспективного анализа более 5000 кардиоверсий, выполненных в период 2003–2010 гг. в отделениях неотложной помощи клиник Финляндии. Работа финских ученых из университетской клиники Турку (Turku University Hospital) опубликована 13 августа 2014 г. в журнале «Journal of the American Medical Association».

Общий 30-дневный риск развития тромбоэмболических осложнений при проведении кардиоверсии в течение первых 48 ч составил 0,7% и лишь 0,3% — при восстановлении ритма в течение первых 12 ч от начала возникновения ФП. Однако риск возрастал в 3–4 раза при проведении кардиоверсии в более поздний временной промежуток в рамках первых 48 ч.

В исследовании включали лишь пациентов с установленным временным интервалом от начала развития нарушения ритма по типу мерцательной аритмии. Все тромбоэмболические события подтверждены данными визуализационных исследований, хирургических вмешательств и патологоанатомического вскрытия. Около 80% всех случаев тромбоэмболических осложнений составили мозговые инсульты.

В анализ по результатам исследования FinCV (Finnish Cardioversion Study) включили данные 5116 успешных кардиоверсий, проведенных в отделениях неотложной медицинской помощи в 3 клинических центрах в течение 48 ч от момента впервые возникшей клинически манифестной ФП. ½ когорты пациентов составляли лица женского пола, у 98% участников выявлено >1 фактора риска развития мозгового инсульта.

Из 38 тромбоэмболических событий, зарегистрированных в течение 30 дней после проведенной кардиоверсии у 38 пациентов (0,7%), 31 случай составили мозговые инсульты (81,6% от всех событий). Частота развития тромбоэмболических событий в зависимости от времени проведения кардиоверсии от момента дебюта ФП носила следующий характер:

- 0,3% — <12 ч (n=2440);
- 1,1% — 12–24 ч (n=1840);
- 1,1% — 24–48 ч (n=836);
- 0,7% — <48 ч для всех участников исследования.

Хотя первые 48 ч от момента впервые возникшей ФП рассматривают в качестве наиболее безопасного временного окна для выполнения кардиоверсии без применения антикоагулянтной терапии, объем научных данных по этому вопросу до настоящего времени оставался весьма ограниченным.

Частота развития тромбоэмболических событий по результатам данного исследования сопоставима с уровнем риска развития мозгового инсульта 0,3–0,8% после проведения избирательной кардиоверсии при ФП после 3-недельного курса антикоагулянтной терапии по данным цитируемых литературных источников. Сопоставимость степени риска носит более позитивный характер при проведении кардиоверсии в первые 12 ч (таблица).

Таблица Откорригированное отношение шансов (ОШ; 95% доверительный интервал (ДИ)) для тромбоэмболических событий после кардиоверсии при остро возникшей ФП без применения антикоагулянтов

Время от момента возникновения ФП до кардиоверсии	ОШ (95% ДИ)*	p
12–24 ч против 12 ч	4,0 (1,7–9,1)	0,0001
24–48 ч против 12 ч	3,3 (1,3–8,9)	0,02

*С поправкой на возраст, пол, сопутствующие сердечную недостаточность или сахарный диабет.

Nuotio I., Hartikainen J.E., Grönberg T. et al. (2014) Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. JAMA, 312(6): 647–649.

Stiles S. (2014) Earliest Is Best for Preventing Thromboembolism in No-Anticoagulant Acute AF Cardioversion: Cohort Study. Medscape, 12 August (<http://www.medscape.com/viewarticle/829805>).

Ольга Федорова

Снижение когнитивных функций может указывать на инсульт в будущем



Снижение когнитивных функций связано с повышенным риском развития инсульта — к такому выводу пришла исследовательская группа во главе с доктором Кумаром Раджан (Kumar Rajan) из Медицинского центра университета Раша (Rush University Medical Center), США. По их мнению, когнитивные функции оказывают влияние на многие аспекты здоровья и благополучия, включая риск инсульта и смерти. Использование этих знаний может подсказать врачам, каких проблем со здоровьем пациента ожидать в будущем.

Ранее неоднократно публиковали работы, указывающие на тесную взаимосвязь между кардиоваскулярным здоровьем и когнитивными нарушениями, такими как ухудшение памяти и обучения. Однако предполагали лишь однонаправленную связь: проблемы когнитивного функционирования рассматривали как следствие сердечно-сосудистой патологии. В новой работе смогли доказать наличие и обратной связи.

Исследователи проанализировали данные, касающиеся когнитивного функционирования 7217 лиц в возрасте старше 65 лет. Для этого участников протестировали при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental state examination). Среднее количество набранных баллов составило 26,7. Также каждые 3 года участники проходили батарею когнитивных тестов для оценки кратковременной и долговременной памяти, внимания и других функций. На основе этих тестов им выставляли оценку глобального когнитивного функционирования, среднее значение которой в исходный период составило 0,271 балла.

В целом за период наблюдения инсульт возник у 16% участников. У лиц с более низкими исходными показателями когнитивного функционирования риск инсульта был достоверно выше на 61%, чем у лиц с более высокими показателями. При этом учитывали влияние различных переменных, таких как возраст, пол, образование, образ жизни, курение, артериальное давление, физическая активность, употребление алкоголя и других.

Также отмечено, что после инсульта потеря когнитивных функций ускорялась почти в 2 раза. Если без инсульта когнитивное функционирование ухудшалось на 0,064 единиц ежегодно по сочетанным результатам 4 тестов, то после него — уже на 0,122 единицы.

Кроме того, инсульт и снижение когнитивного функционирования независимо друг от друга повышали вероятность смерти. Первый фактор повышал риск смерти на 17%, а второй — на 90%.

В своих комментариях к исследованию доктор Симант Чатурведи (Seemant Chaturvedi) из Университета Уэйна (Wayne State University) отметил, что полученные результаты вполне ожидаемы. Снижение когнитивных функций до инсульта скорее всего связано с неоптимальным контролем кардиоваскулярных факторов риска, таких как артериальная гипертензия или сахарный диабет. По его мнению, эти данные подчеркивают необходимость эффективной первичной профилактики.

Lowry F. (2014) Cognitive Decline a Harbinger of Stroke? Medscape, 13 August (<http://www.medscape.com/viewarticle/829864>).

Rajan K.B., Aggarwal N.T., Wilson R.S. et al. (2014) Association of Cognitive Functioning, Incident Stroke, and Mortality in Older Adults. Stroke, 7 August [Epub ahead of print].

Виталий Безшейко