

Эффективность Милдроната результаты

В последние годы были достигнуты значительные успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), однако данное заболевание продолжает занимать первое место среди кардиоваскулярной патологии по частоте осложнений и числу летальных исходов.

Традиционный гемодинамический подход с применением стандартной медикаментозной терапии в лечении больных со стенокардией напряжения не всегда обладает достаточной эффективностью, поэтому в настоящее время продолжается поиск новых методов лечения ИБС.

Поскольку в основе патогенеза ИБС лежит несоответствие между поступлением кислорода в миокард и его потреблением, все больше внимания уделяется развитию концепции метаболической цитопротекции, основанной на коррекции метаболизма в ишемизированном участке миокарда. К группе лекарственных средств, позволяющих влиять на метаболизм миокарда, относится Милдронат («Гриндекс», Латвия). В отношении него были получены убедительные доказательства эффективности и безопасности на основании недавно завершившегося многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого клинического исследования MILSS II, результаты которого были представлены 24 марта в ходе III Национального конгресса «Человек и Лекарство – Украина».

Особый интерес участников конгресса вызвало выступление зарубежного гостя – **доктора медицинских наук Вилниса Дзерве (Институт кардиологии Латвийского университета)**, который привел доказательства эффективности и безопасности Милдроната в лечении больных со стабильной стенокардией в комбинации со стандартной терапией.



– Препараты метаболической терапии, положительно влияющие на выраженность симптомов заболевания и улучшающие качество жизни пациентов, в настоящее время являются неотъемлемым компонентом комплексной терапии ИБС. К таким препаратам относится Милдронат – корректор метаболизма, обладающий доказанным антиангинальным и противоишемическим эффектами, который позволяет оптимизировать энергетический метаболизм миокарда в условиях ишемии и реперфузии. Механизм терапевтического и защитного действия препарата заключается в обратимом торможении синтеза карнитина, что способствует ограничению транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий, восстановлению транспорта АТФ и предотвращению разрушения клеток. Кроме этого, Милдронат активирует гликолиз, переключая метаболизм на более экономный путь использования кислорода в условиях ишемии. Установлено также положительное влияние Милдроната на ускорение биосинтеза

оксида азота, который модулирует тонус кровеносных сосудов.

Недавно были получены результаты проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого клинического исследования III фазы MILSS II, целью проведения которого была оценка эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозе 1000 мг/сут в сочетании со стандартной терапией при лечении пациентов со стабильной стенокардией. В рамках исследования определялось, можно ли с помощью этого препарата достичь статистически значимого повышения толерантности к физической нагрузке (ФН). В случае положительных результатов это бы подтвердило антиишемическое действие данного препарата и, следовательно, целесообразность его применения у больных со стабильной стенокардией.

Исследование MILSS II проводилось в соответствии с ICH/GCP и требованиями нормативных актов ЕС о I-IV фазах клинических исследований в 37 исследовательских центрах 4 стран – Латвии, Литвы, России и Украины. Чтобы оценить эффективность Милдроната в повышении толерантности к ФН, был выбран относительно безопасный метод функциональной диагностики – велоэргометрия (ВЭМ). Кроме этого, пациенты заполняли опросник Seattle angina questionnaire (SAQ), с помощью которого определяли динамику симптомов стенокардии в течение всего периода лечения.

Для получения статистически достоверных результатов в анализ планировалось включить не менее 210 пациентов. Было обследовано 317 больных; полностью лечение завершили 278 лиц обоего пола, средний возраст которых составил 62 года. После первичного скрининга, отбора и рандомизации пациенты на протяжении 12 мес принимали Милдронат в дозе 500 мг 2 р/сут (137 больных) или плацебо (141 пациент). Помимо этого, в течение всего периода исследования пациенты продолжали принимать индивидуально подобранную базисную (стандартную) терапию, включающую β-блокатор, ацетилсалициловую кислоту, статин, ингибитор

ангиотензинпревращающего фермента/блокатор рецепторов ангиотензина II. Участникам исследования необходимо было сделать 9 визитов: в момент скрининга (1-й визит), дважды в момент отбора в исследование (2-й и 3-й визиты), для рандомизации (4-й визит) и для обследования в период лечения на 3, 6, 9, 11,5-й и 12-й месяц терапии (5-9-й визиты).

Исходно пациенты обеих групп были сопоставимы по демографическим данным, анамнезу болезни, сопутствующей лекарственной терапии, стажу курения. В исследование включали больных старше 18 лет со стабильной стенокардией напряжения II-III класса (Canadian Cardiovascular Society), начавшейся как минимум за 3 мес до момента включения в исследование. Диагноз и класс стенокардии подтверждали результатами коронарной ангиографии или нагрузочного теста, показавшего изменения, типичные для ишемии миокарда. Кроме того, в исследование включали пациентов, которым ранее проводилась чрескожная коронарная ангиопластика или коронарное шунтирование, а также больных с инфарктом миокарда в анамнезе.

В качестве первичного критерия эффективности было принято изменение продолжительности выполнения ФН при проведении ВЭМ после 12-месячного периода лечения по сравнению с исходными показателями. Исходным временем ВЭМ-нагрузки считалось среднее значение продолжительности выполнения ФН при проведении ВЭМ на 3-м и 4-м визитах. За показатель длительности выполнения ФН после курса терапии принимали среднее значение результатов исследования на 8-м и 9-м визитах.

Вторичными критериями эффективности, помимо изменения функционального класса стенокардии на фоне лечения и уровня кардио- и цереброваскулярных событий, были такие:

– динамика показателей максимальной нагрузки во время ВЭМ после 12 мес терапии;

– динамика длительности выполнения ФН до появления отклонения сегмента ST не менее чем на 1 мм на ЭКГ во время проведения ВЭМ после 12 мес терапии;

– изменение продолжительности выполнения ФН до появления приступа стенокардии во время проведения ВЭМ после 12 мес терапии.

Безопасность проводимой терапии оценивали по результатам лабораторных исследований и частоте возникновения побочных эффектов.

Первичный критерий эффективности

Результаты исследования показали, что после лечения продолжительность выполнения ФН пациентами, принимающими Милдронат, увеличилась на 10%, тогда как в группе плацебо – лишь на 2,4%. Разница продолжительности выполнения ФН на 12-м месяце между группами терапии составила 13% в пользу группы пациентов, принимающих Милдронат ($p=0,009$). Следует отметить, что в группе плацебо (без поддержки милдронатом) продолжительность ФН к 12-му месяцу терапии была на 2,1% ниже по сравнению с этим показателем на 6-м мес лечения (рис. 1).

Кроме того, при анализе подгрупп пациентов в зависимости от возраста было выявлено, что терапия Милдронатом также увеличивала продолжительность выполнения ФН пожилыми пациентами (старше 70 лет). Таким образом, исследование продемонстрировало, что у больных со стабильной стенокардией при лечении Милдронатом в дозе 1 г/сут в комбинации с базисной терапией значительно повышается толерантность к ФН.

Вторичные критерии эффективности

Максимальная достигнутая нагрузка через 12 мес терапии

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 ($p < 0,001$). Это означает, что через 12 мес терапии величина максимальной достигнутой ФН пациентами, принимающими этот препарат, 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 (рис. 2).

Длительность выполнения ФН до появления отклонения сегмента ST

До начала терапии среднее время до возникновения депрессии сегмента ST не менее чем на 1 мм в группе пациентов, принимавших Милдронат, состави-

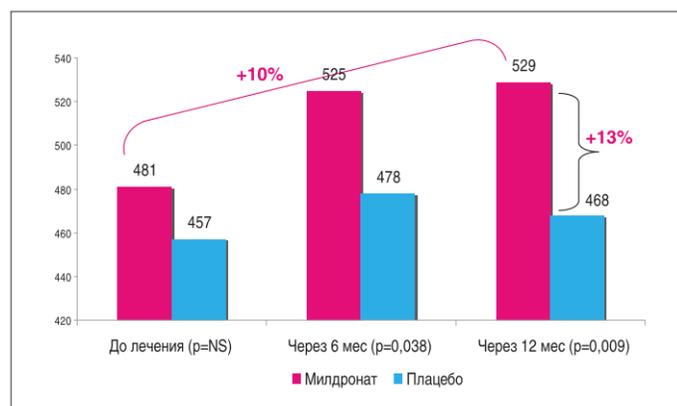


Рис. 1. Продолжительность выполнения ФН при проведении ВЭМ в момент включения в исследование, через 6 и 12 мес терапии

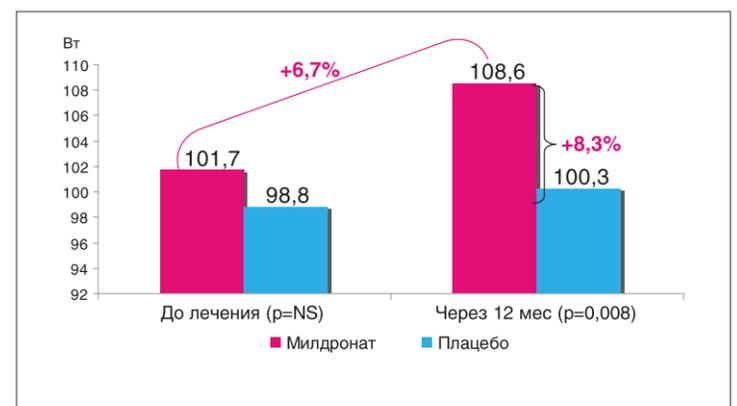


Рис. 2. Максимальная достигнутая ФН (Вт) в момент включения в исследование и через 12 мес терапии

В лечении ишемической болезни сердца: исследования MILSS II

до $425,63 \pm 160,97$ 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 активной терапии 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 исследуемого препарата.

Изменение продолжительности выполнения ФН до появления приступа стенокардии во время проведения ВЭМ

Результаты обследования пациентов на момент включения показали, что средняя продолжительность ФН до возникновения приступа стенокардии у больных в группе Милдроната составляла $460,50 \pm 155,51$ с, в группе плацебо – $443,29 \pm 148,23$ с ($p=0,340$). Через 12 мес лечения у пациентов, получавших исследуемый препарат, этот показатель увеличился до $490,50 \pm 207,27$ с, в то время как в группе больных, принимавших плацебо, практически не изменился – $443,06 \pm 168,91$ с ($p=0,044$). Таким образом, терапия Милдронатом в течение 12 мес позволяет увеличить продолжительность выполнения ФН до появления приступов стенокардии на 6,5% по сравнению с исходными показателями; разница в показателях на 12-м месяце между группами Милдроната и плацебо составила 10,6% в пользу пациентов группы исследуемого препарата.

Безопасность и переносимость терапии

С учетом частоты зарегистрированных побочных явлений и динамики лабораторных показателей был сделан вывод, что даже при длительном применении Милдронат хорошо переносится больными. Статистически значимых различий между группами терапии и плацебо по параметрам безопасности выявлено не было.

Чаще возникали побочные реакции, связанные с липидным метаболизмом (гиперхолестеринемия и дислипидемия), однако их частота была выше в группе плацебо по сравнению с группой Милдроната ($p=0,038$). Большинство нежелательных явлений были легкой (607 случаев) или средней (133 случая) степени тяжести. Наиболее часто встречались: головная боль (27 случаев: 12 в группе Милдроната, 15 – в группе плацебо), дислипидемия (21: 7/14), инфекции дыхательных путей (14: 8/6), суправентрикулярная экстрасистолия (13: 5/8), желудочковая экстрасистолия (12: 6/6), повышение артериального давления (12: 5/7), боль в верхней части живота (10: 4/6) и повышение уровня С-реактивного протеина (10: 5/5).

Таким образом, 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. Даже при длительном приеме (до 12 мес) Милдронат обладает высоким профилем безопасности, в том числе у пациентов пожилого возраста.

В целом результаты исследования MILSS II подтверждают и значительно дополняют существующие представления о Милдронате как о корректоре метаболизма, способствующем повышению толерантности к ФН и улучшению качества жизни больных с ИБС.

Подготовила **Ольга Татаренко**

37



МІЛДРОНАТ®

Оригінальний препарат мельдонія

Надійний захист клітини від загибелі в умовах ішемії






**ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2005**



**ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2007**



**ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2011**

• Доведена ефективна добова доза 1 г

Р.П. №UA/10815/01/01 від 21.07.2010; Р.П. №UA/3419/01/01

ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Котельникова 1 оф 97.
Виробник: АТ Гріндекс, Латвія. Вул. Крустпілс, 53, LV-105.
Відпускається за рецептом. Для отримання детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування.

