

Есть ли таблетка
«от всего»?

стр. 5

Эффективность
Милдроната®
доказана

стр. 1

Милдронат®
идет в Китай

стр. 2

МИЛДРОНАТ®

Э К С К Л Ю З И В

Информационное издание АО «Гриндекс»
для врачей, фармацевтов и специалистов

№ 2

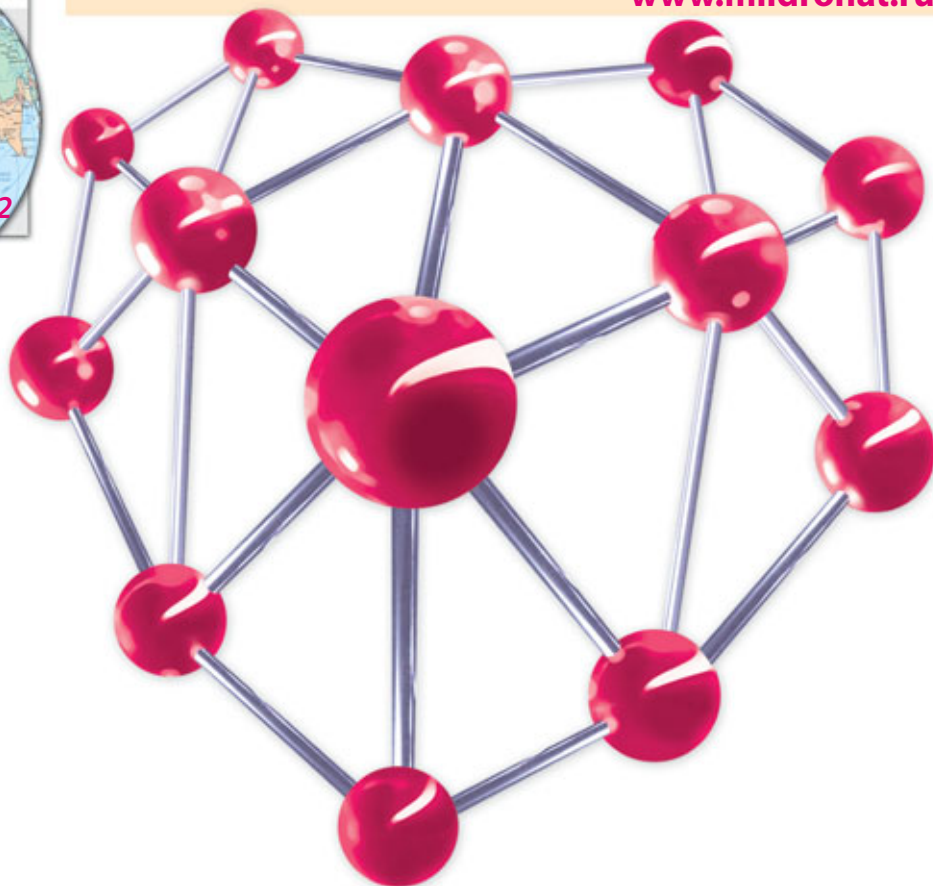
www.mildronat.ru

Добро пожаловать на сайт

[www.mildronat.ru!](http://www.mildronat.ru)

Mildronat.ru предлагает информацию,
предназначенную для медицинских и
фармацевтических работников.

На сайте можно задавать вопросы о
Милдронат® изобретателю медикамента
профессору Иварсу Калвиньшу.



Эффективность Милдроната® при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией

Завершено международное, клиническое исследование Милдроната® МИЛСС II, в котором было доказано, что прием Милдроната® при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией приводит к существенному улучшению состояния больного и повышению качества жизни пациента.

Предварительные результаты исследования были представлены на прошедшей 12 февраля 2010 г. в Юрмале международной конференции «Метаболическая терапия – миф или реальность». Согласно практике клинических исследований, сейчас на стадии разработки находится научная публикация о результатах исследования.

Цели исследования

В ходе исследования перед специалистами стояла следующая задача: оценить эффективность и безопасность лечения Милдронатом® (1 г/сутки) в сочетании со стандартной терапией в отношении толерантности к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией. Основной целью исследования являлась оценка эффективности Милдроната® в отношении симптомов хронической коронарной болезни сердца (КБС) с использованием показателей способности переносить физическую нагрузку у пациентов со стабильной стенокардией. Важным параметром исследования являлось также качество жизни пациента.

---> продолжение на стр. 3



**Вилнис Дзерве, д. м. н., председатель
Научного совета Института кардиологии
Латвийского университета**

Милдронат® вошел в Топ самых кассовых лекарств 2009 года в Украине

В 2009 году оригинальный препарат предприятия «Гриндекс» Милдронат® занял третье место по объему продаж (в денежном выражении) в топе наиболее продаваемых в Украине лекарственных препаратов, лечебной косметики и медицинских изделий.

В 2009 году оригинальный препарат предприятия «Гриндекс» Милдронат® занял третье место по объему продаж (в денежном выражении) в топе наиболее продаваемых в Украине лекарственных препаратов, лечебной косметики и медицинских изделий.

По данным исследования «Фармстандарт» компании «Морион», в прошлом году лидерские позиции по показателю объема продаж (в гривнях) сохранил препарат норвежской компании Nycomed «Актовегин» (применяется для лечения заболеваний центральной нервной системы).

Вторую строчку, как и годом ранее, зани-

Место в 2009 (2008)	Название препарата	Описание	Производитель	Доля рынка, %
1 (1)	Актовегин	неврологический препарат	Nycomed	1,18
2 (2)	Эссенциале	гепатопротекторный препарат	Sanofi aventis	0,75
3 (3)	Милдронат®	улучшает кровоснабжение	Гриндекс	0,68
4 (37)	Амизон	профилактика и лечение вирусных заболеваний	Фармак	0,66
5 (4)	Мезим	коррекция панкреатической недостаточности	Berlin-Chemie	0,64
6 (11)	Натрия хлорид	физраствор	Разные	0,56
7 (10)	Но-Шпа	спазмолитик	Sanofi aventis	0,55

мают гепатопротекторные препараты французской компании Sanofi-Aventis под брендом «Эссенциале».

В свою очередь, замыкает тройку лидеров оригинальный продукт латвийского фармацевтического предприятия «Гриндекс» – Милдронат® (применяется при пониженной работоспособности и заболеваниях сердца).

Также в десятку наиболее популярных препаратов попали «Амизон» компании «Фармак», «Мезим» (применяется при нарушениях пищеварения, производитель Berlin-Chemie), физраствор Натрия хлорид, спазмолитик Но-Шпа (Sanofi aventis), Колдрекс (GlaxoSmithKline), средство от кашля Лазолван (Boehringer Ingelheim) и кардиологический препарат «Предуктал» (Servier).

«Гриндекс» готовится к регистрации Милдроната® в Китае

Представители предприятия «Гриндекс» посетили Китайскую Народную Республику, где встретились с должностными лицами государства и представителями сферы здравоохранения, и обсудили вопрос регистрации препарата Милдронат® в Китае.

Вместе со специалистами «Гриндекс» Китай посетила теперь уже экс-министр здравоохранения Латвии Байба Розентале. Целью визита была популяризация предприятия и продуктов «Гриндекс» в Китае.

«Встречи были очень насыщенными. Мы посетили два города – столицу Китая Пекин и деловой центр Шанхай, где встретились с министром здравоохранения КНР, а также другими должностными лицами и специалистами сферы здравоохранения. От них напрямую зависит наша деятельность в этой стране, – говорит руководитель департамента по регистрации лекарственных средств АО «Гриндекс» Линда Литиня. – Китайские коллеги оказались хорошо подготовленными к встрече и знали не только название предприятия «Гриндекс», но и разбирались в портфеле

продуктов компании». Руководитель департамента по регистрации лекарственных средств подчеркивает, что еще одним важным пунктом визита был вопрос регистрации препарата Милдронат® в Китае. Работая для достижения этой цели, представители «Гриндекс» встретились с представителями Китайского агентства, занимающегося регистрацией лекарственных средств. «Эти встречи были более конкретными. Мы обсудили возможности регистрации Милдроната® в Китае и необходимость проведения клинических исследований. В этом вопросе мы сделали огромный шаг вперед – уже получены разрешения на проведение клинических испытаний, и теперь мы можем говорить с больницами и медицинскими центрами о начале исследований», – говорит она.

Во время встречи председатель совета «Гриндекс» Киров Липман подчеркнул, что предприятие не просто хочет выйти на рынок Китая, но готово провести регистрацию препаратов, а также рассмотреть другие варианты сотрудничества. Одним из таких вариантов, по словам К.

Липмана, является открытие производства медикаментов в Китайской Народной Республике, что принесет пользу всему китайскому народу и экономике страны, а также окажет положительное влияние на развитие бизнес среды.

«Это – производство продуктов «Гриндекс» в Китае – вполне возможно. Однако первое, что нужно сделать, – начать продавать Милдронат® в этой стране, чтобы посмотреть и оценить продвижение продукта на этом рынке. После того можно будет оценить, выгодно ли и окупится ли производство. Если реализация продукта в Китае будет достаточно высокой, на что мы очень надеемся, то, конечно, выгоднее будет производить препарат там», – комментирует слова К. Липмана Линда Литиня.

«Сейчас вся полученная в ходе визита в Китай информация обобщена и передана нашим партнерам, чтобы мы как можно скорее могли начать проведение клинических исследований в Китае, зарегистрировать в этой стране Милдронат® и начать продажи», – отмечает Литиня.

--> продолжение от стр. 1

Эффективность Милдроната® при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией

Схема проведения международного исследования фазы III

Проведенное в соответствии с «Хорошей клинической практикой» (ICH/GCP) и требованиями нормативных актов Европейского союза о I–IV фазах клинических исследований исследование МИЛСС II проходило в 37 исследовательских центрах в четырех странах – Латвии, Литве, России и Украине. Исследование фазы III было построено как рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование. Для проведения исследования было необходимо подвергнуть анализу как минимум 210 пациентов. Исследование прошли 278 пациентов обоего пола, больных с хронической коронарной болезнью сердца (стабильной стенокардией) II–III класса (Canadian Cardiovascular Society). Для проведения исследования был выбран плацебо метод: все пациенты получали индивидуально подобранную стандартную терапию в течение всего периода исследования, а также Милдронат® или плацебо. Период исследования составил 13 месяцев: 4 недели подготовительного периода и 12 месяцев рандомизированной терапии – двойного слепого лечения. Для исследования физической работоспособности был выбран метод велоэргометрии.

Первичные параметры оценки эффективности терапии

Первичными параметрами оценки эффективности терапии послужило изменение времени велоэргометрической нагрузки через 12 месяцев лечения по сравнению с исходным состоянием. За исходное состояние принималось среднее время нагрузки последних двух измерений (визит 3 и 4) подготовительного периода. Время нагрузки через 12 месяцев лечения понималось как среднее значение измерений во время последних двух визитов (8 и 9).

Резюме/Заключения

Первичные параметры оценки эффективности терапии

В исходном состоянии пациенты обеих групп лечения были сопоставимы в отношении демографических данных, анамнеза болезни, данных истории болезни, применения сопутствующих лекарств, привычки к курению. Все пациенты получали

стандартное лечение КБС (бета-блокатор, ацетилсалициловую кислоту, статин, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина).

У популяции, вошедшей в исследование, среднее изменение общего времени нагрузки от исходного состояния до 12 месяцев составило 55,05 (± 88,01) секунды в группе, принимающей Милдронат®, и 0,79 (± 68,21) секунды в группе, принимающей плацебо. Различия в группах лечения были очень значительными (р-значение < 0,001).

Вторичные параметры оценки эффективности терапии

Основные вторичные показатели эффективности – максимальная достигнутая нагрузка, время до отклонения ST-сегмента на 1 мм и больше, время до начала приступа стенокардии практически не различаются между группами до лечения. После 12 мес. лечения все показатели в группе Милдроната® значительно больше по сравнению с плацебо группой (см. таблицу).

ПОКАЗАТЕЛЬ		МИЛДРОНАТ®	ПЛАЦЕБО	P между группами
Максимальная достигнутая нагрузка	До лечения	101.73 ± 21.66 W	98.76 ± 20.77 W	p=0.252
	После 12 мес.	108.56 ± 25.53 W	100.30 ± 22.27 W	p=0.008
Время до откл. ST-сегм. на 1 мм и больше	До лечения	425.63 ± 160.97 сек	398.98 ± 145.75 сек	p=0.185
	После 12 мес.	483.83 ± 193.99 сек	425.98 ± 159.12 сек	p=0.01
Время до начала приступа стенокардии	До лечения	460.50 ± 155.51 сек	443.29 ± 148.23 сек	p=0.340
	После 12 мес.	490.50 ± 207.27 сек	443.06 ± 168.91 сек	p=0.044

Данное исследование демонстрирует, что сочетание стандартного лечения КБС и Милдроната® значительно улучшает параметры теста нагрузки по сравнению с плацебо. К тому же лекарство хорошо переносится в течение всего периода лечения.

Сиэттлский опросник для больных стенокардией

За период с 4-ого (исходное состояние) по 9-ый (12 месяцев) визиты (с использованием Сиэттлского опросника для больных стенокардией) были проанализированы приступы стенокардии и потребление нитратов. У пациентов из группы, принимающей Милдронат®, наблюдалось значительное улуч-

шение в отношении приступов стенокардии, р-значение < 0.001 (Тест Пирсона, Хи-квадрат). Также, у пациентов из группы, принимающей Милдронат®, наблюдалось значительное улучшение в отношении еженедельного потребления нитратов, р-значение < 0.001 (Тест Пирсона, Хи-квадрат).

Выводы

И сегодня диагноз коронарной болезни сердца является ударом, поскольку традиционная терапия недостаточно эффективна для предупреждения внезапной остановки сердца, предупреждения и лечения инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ремоделирования, смертности от КБС. Результаты исследования показали, что стандартное лечение КБС в сочетании с применением Милдроната® значительно улучшает параметры теста нагрузки по сравнению с плацебо. Результаты исследования МИЛСС II подтверждают и значительно дополняют представления врачей о Милдронате®, как корректоре метаболизма, способствующем по-

вышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни у больных КБС. Исследование доказало, что Милдронат® обладает высоким профилем эффективности и безопасности. Результаты только что завершившегося международного клинического исследования подтвердили эффективность и высокую надежность Милдроната® при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией. Кроме того, доказано, что препарат хорошо переносится в течение 12 месяцев.

Вилнис Дзерве, д.м.н., председатель Научного совета Института кардиологии Латвийского университета, Рига, Латвия

Завершилось клиническое исследование о действии Милдронат®

Фармацевтическое предприятие «Гриндекс» успешно завершило клиническое исследование о действии оригинального продукта Милдронат®. Исследование, обошедшее предприятие в 1.6 млн. латов, позволит «Гриндекс» выйти на новые рынки и успешнее конкурировать с генерическими медикаментами.

Несмотря на то, что до этого эффективность Милдронат® уже была доказана в ряде других исследований, предприятию было необходимо провести отвечающее стандартам «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice, GCP) масштабное международное многоцентровое исследование медикамента, чтобы обеспечить Милдронат® выход на новые рынки. «Во всем мире во многих отраслях наблюдается тенденция, согласно которой верить можно только тому, что имеет доказательство. Теперь все разработки медикаментов, вся медицина должны основываться на доказательствах, – говорит изобретатель Милдронат®, директор Латвийского Института органического синтеза профессор Иварс Калвиньш. – АО «Гриндекс» завершило клиническое исследование, проходившее в 37 исследовательских центрах в Латвии, Литве, Рос-



Янис Романовскис,
председатель правления
АО «Гриндекс»:

«Исследование еще раз доказало эффективность Милдронат®. Теперь мы имеем новые аргументы в пользу этого препарата и сможем снова заявить о нем в медицинских журналах».

ситуацию, при которой результат от применения лекарства будет отслеживаться наиболее точно, – поясняет г-н Поритис. – Во время исследования половина пациентов получала Милдронат®, остальные – плацебо. В течение всего срока исследования за состоянием пациентов следили опытные врачи, кроме того, проводились тесты на нагрузку. До последнего момента ни пациенты, ни врачи, ни другие участвующие в исследовании специалисты не знали, кто получал Милдронат®, а кто – пустую таблетку». Стоит отметить, что сам «Гриндекс» выступал только в качестве заказчика, само же исследование проводили третьи независимые компании, незаинтересованные в получении того или иного результата.

бы не допустить возникновения каких-либо ошибок», – поясняет г-н Калвиньш. «Результаты данного исследования полностью подтвердили все предыдущие результаты других исследований. Теперь мы с очень высокой степенью уверенности можем утверждать, что Милдронат® повышает эффективность лечения стенокардии», – подчеркивает профессор.

– Господин Романовскис, что дало это исследование, как его результаты повлияют на деятельность предприятия?

– В первую очередь, исследование еще раз доказало эффективность Милдронат® при лечении стенокардии. Теперь мы имеем новые аргументы в пользу этого препарата и сможем снова заявить о нем в медицинских журналах. Удачно завершённое исследование позволяет нам с уверенностью выходить на новые рынки. Еще одним немаловажным аспектом является возможность легче конкурировать с генерическими медикаментами (препаратами, эквивалентными оригинальным медикаментам, которые появляются на рынках после истечения срока действия патента на оригинальные препараты – ред.).

– На какие новые рынки АО «Гриндекс» собирается вывести Милдронат®?

– Сейчас оригинальный продукт Милдронат® продается в 14 странах мира. Успешно проведенное исследование позволит нам зарегистрировать медикамент в других странах ЕС. Говорить конкретнее пока рано, так как четкие планы еще не намечены. В целом, могу отметить, что, как мы уже ранее заявляли, «Гриндекс» работает над освоением рынка Китая, где мы получили разрешение на проведение клинических исследований. Кроме того, мы работаем над регистрацией медикаментов в Турции, а также планируем выйти на рынок Вьетнама.



Нилс Поритис,
директор отдела исследований
и развития АО «Гриндекс»:

«Для проведения исследования мы специально выбрали те страны, в которых продаем этот продукт. Латвия, Литва, Россия и Украина – это наши главные рынки», – подчеркивает директор отдела исследований и развития АО «Гриндекс» Нилс Поритис.

По его словам, исследование началось еще в 2005 году, в нем приняло участие почти 300 пациентов. «В ходе исследования отбираются пациенты с одинаковыми диагнозами и степенями заболевания, таким образом, мы стараемся обеспечить

Как рассказал председатель правления АО «Гриндекс» Янис Романовскис, общий объем инвестиций в исследование составил 1.6 млн. латов. «Чем масштабнее исследование, чем больше пациентов в нем задействовано, тем оно дороже», – говорит он.

«В стоимость исследования входит и подготовка лекарств (ведь они должны быть упакованы специальным образом), и отбор пациентов, и само проведение исследования с документацией и проведением всех необходимых измерений, а также особый контроль над каждым шагом, что-



Есть ли таблетка «от всего»?

В настоящее время заболеваемость у жителей России характеризуется выраженной коморбидностью (лат. со – вместе, morbus – болезнь, то есть сочетания или совпадающих по времени), существенную роль в возникновении которой отводят сочетанию факторов риска таких как ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, приобретенный дефицит гормонов, сахарный диабет и пр. Это, безусловно создает определенные трудности в коррекции полиорганных нарушений, возникающих под влиянием указанных факторов.

Что предпринять в этой связи: лечить сразу от нескольких болезней, используя «набор» различных медикаментов? А может быть существует универсальная «таблетка от всего»?

На этот вопрос на прошедшей в начале февраля в Юрмале международной конференции «Метаболическая терапия – миф или реальность» попытался ответить профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи МГМСУ Аркадий Львович Верткин. Вот некоторые данные, которые приведены в докладе.

По данным Московского городского бюро патологоанатомических исследований, за 2004–2009 гг. в стационарах Департамента здравоохранения наблюдается тенденция к росту смертности от болезней органов кровообращения (52,3% в 2004 г., 58,1% – в 2009 г.). Результаты аутопсий, произведенных в многопрофильном стационаре в эти же сроки, свидетельствуют о том, что госпитальная летальность соответствует общегородским тенденциям, т. е. также лидируют сердечно-сосудистые заболевания, на долю которых приходится 52% всех летальных исходов. Во то же время в патологоанатомическом заключении у 1/3 больных констатируют сочетание 3–4 нозологий, т. е. коморбидность. Так, у 83% мужчин и 68% женщин, умерших от острого инфаркта миокарда, коморбидная отягощенность представлена сочетанием основного заболевания с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), онкологическими заболеваниями, язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), желчнокаменной болезнью (ЖКБ), циррозом печени, аденомой предстательной железы и миомой матки. И только в 17 и 32% случаев соответственно у мужчин и женщин инфаркт миокарда был единственным заболеванием. Примерно такая же ситуация констатируется у больных, умерших от инсульта. Подобная ситуация отражает коморбидность, имеющую гендерспецифические и возрастные особенности.

Ни для кого не секрет, что ожирение стало в цивилизованных странах в XXI веке своего рода эпидемией. Помимо эстетического дискомфорта, ожирение влечет за собой патологию сердца и сосудов, ХОБЛ, сахарный диабет (СД), т.е. относится к состояниям, характеризующимся полиорганным поражением, что подтверж-

дают и данные аутопсий. Так, из 3122 умерших за 3 года (2005–2007) в 2 многопрофильных стационарах ожирение разных степеней тяжести определялось у 1238 (39,7%) человек, в том числе у 58% женщин и 42% мужчин. Ожирение было констатировано у 76% больных СД типа 2 (СД2), у 57% пациентов с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), у 29% – с ХОБЛ и у 10% – с инфарктом головного мозга. Эти цифры, безусловно, еще раз свидетельствуют о неблагоприятном прогностическом значении ожирения как одного из коморбидных факторов риска развития многих заболеваний внутренних органов.

Следующий фактор риска – курение. От табакокурения в мире ежегодно умирают около 6 млн человек, а в России – более 340 тыс. По данным Роспотребнадзора, за последние 20 лет число курильщиков в России увеличилось на 450 тыс. человек. Нами были проанализированы причины смерти 567 курящих мужчин: ишемическая болезнь сердца (ИБС) констатирована у 39%, из них ХОБЛ – у 21%, онкологические заболевания – у 42%.

По данным ВОЗ, самая «пьющая» часть света – Европа. Россия же занимает 1-е место в Европе по числу умерших от злоупотребления алкоголем. Минздравсоцразвития РФ сообщает, что потребление алкоголя в РФ составляет в среднем 14 л на душу населения за год.

Ранее алкогольная болезнь ассоциировалась преимущественно с поражением печени и развитием алкогольного гепатита с переходом в цирроз печени с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью, характерными клиническими симптомами которых являются асцит, желтуха, телеангиоэктазии, пальмарная эритема. Сегодня вследствие потребле-

ния суррогатов алкоголя наибольшее значение приобретает алкогольная поливисцеропатия. При этом в структуре органных нарушений 1-е место занимает алкогольная кардиомиопатия, 2-е – алкогольный гепатит и хронический панкреатит. Говоря об алкогольной болезни, следует подчеркнуть актуальность проблемы острых алкогольассоциированных состояний: острого отравления этанолом или его суррогатами и абстинентного синдрома, на долю которых в структуре диагнозов 284 больных, поступивших за 3 мес в реанимационное отделение, пришлось 62% (!).

В структуре смертельных осложнений у пациентов с алкогольной висцеропатией были сочетания ТЭЛА и хронической почечной недостаточности (ХПН) – 27,3% случаев, ТЭЛА и пневмонии (19,8%), ХПН и эрозивно-язвенного поражения (ЭЯП) слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 16,4%, ЭЯП слизистой оболочки ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) – 16,1%, ЖКК и ХПН (14,8%). Сочетания 3 и более осложнений имели место в 5,6% случаев.

Более того, из 651 человека, умершего за 3 года от различных форм ИБС, у 117 (17,9%) имелись анамнестические и клинические указания на ХАИ. У пациентов с ИБС, хронически злоупотребляющих этанолом и его суррогатами, в 29% случаев имелся также СД2, в 33% – ХОБЛ, в 48% – ДГПЖ, в 24% – ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки, в 75% – АГ, в 21% – ожирение, в 9% – злокачественные новообразования, в 84% случаев – алкогольная поливисцеропатия. Таким образом, ХАИ – тоже характерный пример коморбидности.

Следовательно, высокая частота факторов риска, способствующих развитию по-

---> продолжение на стр. 6

Иварс Калвиньш: эффективность Милдроната® доказана в экспериментах

Печально, но факт – традиционная терапия коронарной болезни сердца (КБС) недостаточно эффективна для предупреждения и лечения внезапной остановки сердца, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ремоделирования, смертности от КБС. О том, что может помочь пациентам рассказал академик, директор Института Органического синтеза Иварс Калвиньш.

«Печально, но факт – традиционная терапия коронарной болезни сердца (КБС) недостаточно эффективна для предуп-

реждения и лечения внезапной остановки сердца, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ремоделирования, смертности от КБС, – говорит И. Калвиньш. – И тут возникает несколько вопросов. Во-первых, как помочь пациенту с КБС, в лечении которого все известные способы – разгрузка сердца, улучшение кровотока в ишемизированный участок, а также ограничение контрактильности миокарда – исчерпаны? Во-вторых, почему традиционная метаболическая терапия часто не отличается высокой клинической эффективностью?». По словам академика, это происходит потому, что за ис-

ключением глюкозы, ионов металлов и инсулина (ГИК), парентерально невозможно ввести необходимое организму количество субстрата для обеспечения жизнеспособности клеток в полном объеме. «Этот подход ведет в тупик! – говорит он. – Для решения проблемы необходимы препараты, корректирующие метаболизм клетки». «Корректоры метаболизма угнетают гиперактивные ферменты или восстанавливают активность заблокированных ферментов, не являясь при этом субстратами биохимических реакций, – поясняет Калвиньш. – Поэтому нормализация гомеостаза

---> продолжение на стр. 8

«Плюсы» и «минусы» ингибиторов β-окисления СЖК первого и второго поколения

Ингибиторы β-окисления СЖК первого поколения		Ингибиторы β-окисления СЖК второго поколения
Триметазидин	Ранолазин	Милдронат®
<p>+</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. тормозит бета окисление и активирует окисление глюкозы, таким образом снижает потребность миокарда в кислороде 2. не оказывает влияния на гемодинамику и может быть совмещен с стандартной антиангинальной терапией 	<ol style="list-style-type: none"> 1. по своей химической формуле и характеру действия напоминает Триметазидин 2. эффективен для предупреждения болевых приступов у больных с ИБС 	<ol style="list-style-type: none"> 1. расход кислорода снижает во всем организме 2. осуществляет фармакологический тренинг клеток к ишемии (прекондиционирование) 3. за счет накопленных в клетках ферментов в период отмены препарата цитопротективное действие Милдроната® сохраняется существенно дольше, чем от других цитопротекторов и не зависит от концентрации СЖК
<p>-</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. не задерживает накопление СЖК в митохондриях 2. при высоких концентрациях СЖК действие триметазидина полностью прекращается и поэтому его применение в критических ситуациях – острый болевой приступ, инфаркт миокарда и т.д. бесполезно 	<ol style="list-style-type: none"> 1. как и триметазидин, не действует на фоне высоких концентраций СЖК 2. скорость метаболизма очень высока и поэтому применяется в 20 раз большей дозировке чем триметазидин 3. может продлевать Q-T интервал и поэтому его не следует применять одновременно с лекарствами, которые продлевают Q-T интервал: СYP450 3A4 ингибиторами (дилтизем, верапамил, кетоконазол, макролидные антибиотики, ингибиторы HIV протеаз), антиаритмиками класса 1 и 3 (хинидин, дофетилид, соталол), а также эритромицином и антипсихотическими средствами зипрасидоном и тиоридазином, СYP 450 2D6 субстратами (тициклическими антидепрессантами, антипсихотическими средствами, P-gp субстратами (дигоксин), P-gp ингибиторами (циклоспорин, ритонавир), а также симвастатином и пароксетином 	<ol style="list-style-type: none"> 1. эффект Милдроната® проявляется медленно

---> продолжение от стр. 5

Есть ли таблетка «от всего»?

лиорганных нарушений, определяет реальные трудности лечебной коррекции и выбора соответствующих препаратов. С этой точки зрения заслуживают внимания цитопротекторы, у которых по определению нет излюбленных «мишеней». Корректоры метаболизма – препараты, способные предотвратить последствия негативного влияния повреждающих агентов на жизнеспособность клеток. Влияя на локальные участки тканевого дыхания и метаболизма клеток, они существенно повышают толерантность тканей организма к повреждающим факторам – будь то ишемия, гипоксия, стресс, алкогольное или иное токсическое повреждение. К группе корректоров метаболизма относится Милдронат®, представляющий собой синтетический аналог предшественника биосинтеза карнитина – γ-бутиробетаина, который обладает способностью обратимо ингибировать активность β-бутиробетаингидроксилазы и уменьшать количество карнитина, необходимого для высокозатратного по потреблению кислорода β-окисления свободных жирных кислот (СЖК).

Ограничивая транспорт, накопление и β-окисление СЖК, Милдронат® переключает процесс образования энергии в клетках на анаэробный гликолиз, который может успешно протекать и в условиях гипоксии, характерной для операционной травмы и полиорганной недостаточности. Помимо этого, Милдронат® предотвращает накопление токсичных продуктов обмена веществ, обеспечивает доставку образующегося аденозинтрифосфата к органеллам клетки и адаптирует обмен веществ к функционированию клетки в условиях ишемии.

Ограничивая транспорт, накопление и β-окисление СЖК, Милдронат® переключает процесс образования энергии в клетках на анаэробный гликолиз, который может успешно протекать и в условиях гипоксии, характерной для операционной травмы и полиорганной недостаточности. Помимо этого, Милдронат® предотвращает накопление токсичных продуктов обмена веществ, обеспечивает доставку образующегося аденозинтрифосфата к органеллам клетки и адаптирует обмен веществ к функционированию клетки в условиях ишемии.

Коррекция энергетического обмена в клетках головного мозга при ишемии – патогенетически оправдана

Инсульт – большая и глобальная проблема XXI века. Распространенность инсульта необыкновенно высока. О том, чем лечить пациентов, переживших инсульт, а также о значении коррекции метаболизма ишемизированных клеток головного мозга в комплексном лечении инсультов рассказала Наталья Николаевна Маслова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии Смоленской государственной медицинской академии.

– Наталья Николаевна, скажите, инсульт является медико-социальной проблемой 21 века?

– Безусловно, инсульт это большая и глобальная проблема 21 века. Распространенность инсульта необыкновенно высока. В России регистрируется более 460 тыс. случаев инсульта в год, свыше 350 тыс. человек погибают от этого заболевания. Это актуальная проблема, поэтому в нашей стране принята Федеральная программа, в рамках которой на федеральные и муниципальные средства открываются первичные и региональные центры цереброваскулярной патологии. Их задача – начинать адекватное лечение пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом как можно раньше после начала заболевания. Это является серьезным прорывом в борьбе с инсультами, последствия которых наносят стране значительный ущерб. Такие специализированные клиники становятся все больше, в них есть соответствующее техническое оснащение, специально подготовленный персонал и, конечно, необходимые лекарственные препараты.

– Каков на сегодняшний день спектр лекарственных средств, используемых при лечении пациентов с инсультами?

– Спектр лекарств, используемых в лечении инсультов, определен стандартом терапии. Наряду с препаратами экстренной помощи, которые помогают прервать развитие очага ишемии, в комплексную терапию инсульта включаются и препараты, корректирующие энергетический обмен в клетках головного мозга.

– Что значит препараты «...корректирующие энергетический обмен в клетках головного мозга»?

– Первым и пока единственным представителем последнего, второго, поколения таких препаратов rFOX- ингибиторов, корректирующие энергетический обмен

в клетках головного мозга – является Мельдоний (торговое название Милдронат®). Он включен в стандарты лечения как средство, улучшающее энергетическое состояние клеток мозга, которые в процессе развития инсульта испытывают кислородное голодание. Это патогенетически оправдано, потому что выработка энергии в клетках, испытывающих дефицит кислорода, крайне затруднена, и это приводит к их гибели. Препарат Милдронат® «работает» основательно, создавая биохимическую основу для формирования достойного ответа нервных клеток на спазм сосудов или их обтурацию при различных видах инсульта. Поэтому он достаточно широко и успешно применяется в лечении цереброваскулярных заболеваний, включая инсульт.

– Каков основной механизм действия препарата Милдронат®?

– Механизм действия препарата Милдронат® определен тем, что он является аналогом карнитина – вещества, присутствующего в организме человека. Карнитин делает жирные кислоты проходимыми через мембрану митохондрий – энергетических станций клетки. Если в клетке достаточно кислорода, то окисление жирных кислот внутри митохондрий является самым продуктивным путем окисления, дающим организму максимальное количество энергии (т. е. молекул АТФ). Но в условиях дефицита кислорода этот путь становится невозможным, поскольку жирные кислоты в митохондриях недоокисляются: окисление идет по неправильному, анаэробному пути, в результате чего образуются свободные радикалы, накопление которых приводит к гибели клетки.

– Если в организме человека присутствует собственный карнитин, зачем тогда нужен дополнительный синтетический карнитин?

– Препарат Милдронат®, будучи аналогом карнитина, вступает с ним в конкуренцию за влияние на жирные кислоты, но не оказывает на них такого же действия, т. е. не переводит их форму, позволяющую им проникать внутрь митохондрий. По сути, препарат Милдронат® блокирует действие карнитина, в результате чего жирные кислоты не попадают в митохондрии и не расходуют там на свое окисление весь кислород. В итоге кислород экономится для правильного аэробного (кислородозависимого) пути окисления. А это – самое главное для ишемизированных клеток. Они вырабатывают доста-

точное количество АТФ при нехватке кислорода. Таким образом, препарат Милдронат® делает клетки мозга устойчивыми к кислородному голоданию в условиях ишемии, переводя окисление свободных жирных кислот на более экономный в патологических условиях путь. В клетках вырабатывается достаточно АТФ при меньших затратах кислорода, предотвращается образование недоокисленных жирных кислот, разрушающих стенку клетки и мембраны митохондрий. Это позволяет клеткам выжить.

– Возможно ли препараты группы rFOX- ингибиторов частности препарат Милдронат® применять и при других ишемиях клетки человеческого организма?

– Да, безусловно. Точно так же препарат Милдронат® воздействует на клетки миокарда, страдающие от недостатка кислорода в условиях ишемии. Это очень важно не только для кардиологии, но и для неврологической практики, поскольку у пожилых людей с ишемией коронарных сосудов нередко случаются сочетанное поражение миокарда и мозга, т. е. за инфарктом миокарда следует инсульт головного мозга. В условиях стационара очень часто развиваются инсульты на фоне сердечной недостаточности на атаке стенокардии, на фоне инфаркта миокарда. У такой патологии имеется даже название – кардиоцеребральный синдром. А тяжелый инсульт (особенно в правом полушарии) может повлечь развитие инфаркта миокарда. Поэтому препарат Милдронат® – препарат, оберегающий клетки от острого дефицита энергии и спасающий их от гибели, полезен вдвойне, поскольку предотвращает развитие вышеупомянутых синдромов.

– Применяете ли Вы в своей повседневной практике препарат Милдронат® в стационаре?

– Да, конечно. Введение препарата Милдронат® в стандарты лечения инсультов является прогрессивным фактом. Было проведено немало качественных клинических исследований этого препарата в солидных неврологических клиниках, в том числе Научном неврологическом центре при Министерстве здравоохранения Российской Федерации. В их числе были исследования, в ходе которых изучалось влияние препарата Милдронат® на функциональные исходы инсультов. Они показали, что включение препарата в

---> продолжение на стр. 8

Иварс Калвинш: эффективность Милдроната® доказана в экспериментах

осуществима относительно малыми дозами корректоров метаболизма, и метаболическая цитопротекция отличается высокой эффективностью».

Специалист подчеркивает, что чтобы спасти ишемизированный миокард корректор метаболизма должен «уметь», оптимизировать энергетический метаболизм, включать режим экономного функционирования, защищать от свободных радикалов и, главное, обеспечивать выживание клеток в условиях кислородного голодания.

Калвинш отмечает, что, исходя из результатов исследований, оптимальная стратегия коррекции метаболизма в условиях ишемии должна заключаться в ограничении скорости окисления СЖК для более экономного использования кислорода, ограничении накопления СЖК в митохондриях, что позволяет восстановить внутриклеточный транспорт и использование АТФ и активации захвата и окисления глюкозы.

«Наиболее физиологично окисление жирных кислот подавляют парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (*p*-FOX inhibitors), – говорит он, и поясняет – При окислении глюкозы по сравнению с бета-окислением СЖК расчетный выход произведенного АТФ на одну молекулу потреб-

ленного кислорода выше на 12%–13%. Следовательно, сжигание глюкозы позволяет клеткам экономить кислород».

Говоря о действии *p*-FOX ингибиторов, Калвинш подчеркивает, что парциальные ингибиторы окисления жирных кислот ограничивают скорость окисления жирных кислот одним из двух способов: 1-е поколение (Карнитин, Триметазидин, Ранолазин) блокирует окисление жирных кислот внутри митохондрий; 2-е поколение (Милдронат®) – ограничивает транспорт СЖК к

месту их окисления в митохондриях.

«Таким образом, главное отличие между *p*-FOX ингибиторами первого и второго поколения заключается в том, что препараты первого поколения (Триметазидин и Ранолазин), в отличие от Милдроната®, не в состоянии препятствовать накоплению СЖК в митохондриях и их применение на фоне высоких концентрациях СЖК бесполезно, так как их действие в этих условиях полностью прекращается», – говорит он, и отмечает, что кроме этого Милдронат® «умеет» оптимизировать энергетический метаболизм и активировать аэробный гликолиз, возобновлять производство и транспорт АТФ, будить «спящие» кардиомиоциты, защищать от свободных радикалов и активированных форм СЖК.

Кроме того, эксперименты доказали, что Милдронат® защищает мембраны кардиомиоцитов, сохраняет энергетический потенциал ишемизированного миокарда, улучшает дыхательную функцию митохондрий, улучшает систолическую и диастолическую функцию ишемизированного миокарда, индуцирует синтез NO и снимает спазм кровеносных сосудов, задерживает развитие нарушений ритма сердца, стимулирует секрецию инсулина и окисление глюкозы.

Положительное влияние Милдроната® при включении его в комплексные схемы лечения:

- Стабильной и нестабильной стенокардии
- Хронической сердечной недостаточности
- Реабилитации больных в постинфарктном периоде
- Нарушений мозгового кровообращения
- Нарушения кровообращения в нижних конечностях
- Абстиненции и алкогольной интоксикации
- Нарушений кровообращения внутреннего уха и сосудистой системы глаза

Коррекция энергетического обмена в клетках головного мозга при ишемии – патогенетически оправдана

комплексное лечение инсульта повышает физические способности пациентов, перенесших это заболевание. У них быстрее купируются неврологические дефекты, в том числе двигательные и координаторные расстройства. А это чрезвычайно важно, поскольку нарушения двигательной функции являются причиной более 50% случаев инвалидизации после инсульта. Также на фоне применения препарата Милдронат® быстрее и успешнее купируются симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов, ускоряется улучшение состояния когнитивной сферы пациентов, перенесших инсульт, эмоционального состояния.

– В каких дозировках Вы применяете препарат Милдронат® в своей практике лечения инсультов?

– Включение препарата Милдронат® в комплексное лечение церебральных инсультов, инфарктов миокарда обеспечивает метаболическую основу для того, чтобы клетки, находящиеся в условиях ишемии и испытывающих кислородное

голодание, могли выжить и функционировать. Препарат в своей клинике мы применяем в двух лекарственных формах – инъекции для внутривенного введения, которые очень важны в экстренных ситуациях и капсулы 500 мг. В ряде клинических исследований у больных с инсультом он продемонстрировал наибольшую эффективность в дозах – 1000 мг в сутки. А назначение дозы в инъекционной форме зависят от течения и сложности заболеваемости. Обычно начинаем с 0,5–1,0 г в день внутривенно (5–10 мл раствора для инъекций 0,5 г/5 мл), применяя дозу сразу или деля ее на 2 приема в течение 10 дней, а затем переходим на прием капсулированной формы по 500 мг (по 1 капсуле 500 мг 2 раза в день, лучше утром и в обед).

– Вы применяете Милдронат® для лечения инсультов и инфаркта миокарда, а при каких еще нозологиях заболеваемости применяют препарат?

– Важно также отметить, что препарат

Милдронат® эффективно применяется для лечения и предупреждения заболеваний не только сердца и центральной нервной системы, но и периферических нервов – полинейропатии различного происхождения, прежде всего диабетической и алкогольной.

В ходе клинических исследований выявлено, что некоторые широко применяемые и любимые врачами препараты, например, ноотропил, нельзя применять в остром периоде инсульта, а применение препарата Милдронат® возможно при первых признаках начала заболевания. Среди аналогичных препаратов, назначаемых в остром периоде, препарат Милдронат® значительно отличается тем, что действует патогенетически правильно – направляет энергообразование в ишемизированных клетках на эффективный путь, снижающий расход кислорода. Благодаря этому клетки головного мозга выживают.

По материалам «КФВ»