

Н.В. ПИЗОВА, д.м.н., профессор, кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии Ярославской государственной медицинской академии

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

За последние годы опубликованы результаты различных клинических исследований лекарственных препаратов, которые показали свою эффективность в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В статье обсуждаются результаты применения препарата Милдронат (мельдоний) в лечении ишемических поражений мозга, приводятся данные исследований, подтверждающих цитопротективное действие препарата на ряд патогенетических факторов, определяющих гибель клеток мозга при ишемии.

## Ключевые слова:

цереброваскулярная болезнь  
ишемический инсульт  
нейропротективная терапия  
мельдоний

Под цереброваскулярной болезнью понимают разнообразные поражения нервной системы на фоне атеросклероза, артериальной гипертензии. Реже цереброваскулярные расстройства возникают на фоне ревматизма, узелкового полиартериита, системной красной волчанки, гигантоклеточного артериита. Ишемический инсульт (ИИ) осложняет заболевания крови (истинную красную полицитемию, серповидноклеточную анемию, лейкозы), врожденные пороки сердца в стадии декомпенсации, инфаркт миокарда, травмы сосудов шеи и др. Социальная значимость цереброваскулярной болезни возрастает в связи с увеличением среди населения факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии: пожилой возраст, сидячий и малоподвижный образ жизни, высококалорийная диета,

**В результате исследований, проведенных в России, установлено, что заболеваемость инсультом является одной из самых высоких среди всех видов сердечно-сосудистых заболеваний, а уровень смертности от него устойчиво занимает второе место в структуре общей смертности населения, уступая лишь кардиальной патологии**

ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, дислипотеинемия. Широкое распространение курения и оральных контрацептивов практически уравнивали риски развития нарушений мозгового кровообращения у мужчин и женщин. В последнее десятилетие 20-го века произошло значительное увеличение числа больных с сосудистыми заболеваниями мозга. В экономически развитых странах смертность от таких заболеваний занимает в структуре общей смертности 2–3-е место. За последние 40 лет в странах с высоким уровнем дохода на душу населения заболе-

ваемость инсультами увеличилась на 42%, в то время как в странах со средним и низким уровнем – более чем на 100% [1]. В результате исследований, проведенных в России, установлено, что заболеваемость инсультом является одной из самых высоких среди всех видов сердечно-сосудистых заболеваний, а уровень смертности от него устойчиво занимает второе место в структуре общей смертности населения, уступая лишь кардиальной патологии. В некоторых регионах России инсульт встречается чаще, чем инфаркт миокарда. В среднем 60% лиц, перенесших инсульт, становятся инвалидами, причем большая часть их зависима от окружающих или нуждается в постороннем уходе. К концу первого года после инсульта в России умирает каждый второй больной, а через 7 лет – почти 80% заболевших [1].

Основой терапии ИИ являются два направления: реперфузия и нейрональная протекция. Реперфузия связана с восстановлением кровотока в зоне ишемии. Нейрональная протекция реализуется на клеточном уровне и направлена на предотвращение гибели слабо или почти уже не функционирующих, однако все еще жизнеспособных нейронов, располагающихся вокруг очага инфаркта (зона «ишемической полутени»). Основные методы реперфузии – тромболитис. Основные методы нейропротекции включают восстановление и поддержание гомеостаза; медикаментозную защиту мозга и такие немедикаментозные методы, как гипербарическая оксигенация, церебральная гипотермия. Антитромботические препараты, включающие антикоагулянты и антитромбоцитарные средства, обязательны для всех пациентов, перенесших ИИ. Проведение нейропротективной терапии направлено на прерывание или замедление последовательности повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение головного мозга.

За последние годы опубликованы результаты различных клинических исследований лекарственных препаратов, которые показали свою эффективность в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из таких средств является Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат; мельдоний) – препарат, корректирующий метаболизм и энергообеспечение тканей, относится к группе цитопротекторов/антигипоксантов,

обеспечивает защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Наибольшее количество исследований и публикаций посвящено эффектам и результатам лечения Милдронатом ишемических поражений мозга, которые объясняют комплексное действие Милдроната на ряд патогенетических факторов, определяющих гибель клеток мозга при ишемии. Можно выделить два основных пути влияния Милдроната на нервную систему, которые реализуются несколькими параллельными механизмами (табл. 1).

**Таблица 1. Механизм действия Милдроната**

**Улучшение мозгового кровообращения и устранение влияния факторов риска**

- 1) положительное влияние на функциональную способность миокарда;
- 2) коррекция процессов биосинтеза оксида азота: оказывает положительное влияние на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов – холиномиметические эффекты и системные сосудистые реакции путем стимуляции образования эфиров  $\gamma$ -бутиробетаина и активации эндотелиальной синтазы оксида азота;
- 3) участие в регуляции обмена глюкозы: оказывает влияние на диабет как фактор риска нарушений мозгового кровообращения и других заболеваний нервной системы;
- 4) участие в липидном обмене и торможение процессов атеросклероза;
- 5) действие на агрегацию форменных элементов и реологические свойства крови.

**Защита нейронов и стимуляция нейромодулирования**

- 1) влияние на нейронный метаболизм на уровне митохондрий, утилизацию АТФ, окисление липидов и захват глюкозы;
- 2) нейропротективное действие путем подавления образования свободных радикалов как продуктов перекисного окисления липидов, при ишемии, эндогенных нейротоксинов и ксенобиотиков;
- 3) нормализация экспрессии белков, задействованных в процессах нейродегенерации, воспаления и апоптоза;
- 4) потенцирование действия инсулина как гормонального нейропротектора;
- 5) реализация противоотечных и противовоспалительных механизмов, особенно в случае реперфузии мозга;
- 6) гипотетическое возможное нейротрансмиссивное холинергическое влияние в мозгу через формирование эфиров  $\gamma$ -бутиробетаина, активирующих ацетилхолиновые рецепторы.

Вышеизложенные механизмы лежат в основе нейропротективных или защитных, а также нейромодулирующих или восстановительных эффектов Милдроната при разных патологических состояниях как в центральной, так и периферической нервной системе: при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, травмы головного мозга. Отмечено улучшение когнитивных и двигательных функций у больных, перенесших инсульт, травмы головного мозга и страдающих хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Положительное влияние Милдроната на деятельность сердечно-сосудистой системы по карнитин-зависимому механизму не может не оказать благоприятное воздействие препарата на мозговое кровообращение, т. к. усиливается деятельность сердца, снижается потребность

сердца и скелетной мышцы в кислороде. Одновременно реализуются зависимые от окиси азота механизмы действия препарата и оказывается положительное влияние на функциональную способность гладкомышечных клеток стенки кровеносных сосудов, в том числе и в мозгу [2].

***Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат; мельдоний) – препарат, корректирующий метаболизм и энергообеспечение тканей, относится к группе цитопротекторов/антигипоксантов, обеспечивает защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки***

Одними из первых заболеваний неврологического профиля, с учетом ранее доказанного положительного влияния Милдроната на сердечно-сосудистую систему, были нарушения мозгового кровообращения. Экспериментально было показано, что внутривенное введение Милдроната кроликам с локальным повреждением мозга в дозе 25 мг/кг в течение 14 дней обуславливало более стремительное восстановление церебрального кровотока и васкулярной реактивности, что сопровождалось ускорением темпов улучшения мозговой деятельности [3]. В ходе эксперимента на кроликах при помощи электродов, имплантированных в кору головного мозга, таламус и гипоталамус, было изучено влияние Милдроната на гемодинамику и водно-электролитный баланс в указанных структурах мозга, используя модель цереброваскулярных нарушений. Профилактическое введение Милдроната (10 мг/кг, перорально) в значительной степени предупреждало развитие нарушений гемодинамики и оптимизировало баланс кислорода. При этом снижалась и выраженность отека мозга, что авторами исследования объясняется улучшением реологических свойств крови, микроциркуляцией и известными метаболическими эффектами на клеточные мембраны. Эти эффекты Милдроната усиливались при его одновременном применении с рибоксином [4].

Еще одна экспериментальная работа была посвящена измерению мозгового кровотока и сатурации кислорода ( $pO_2$ ) на крысах с кратковременным лигированием общей сонной артерии (5 мин) методами лазерного доплер-флоуметра в области фронтальной коры и монитором оксигенации через боковой желудочек и наблюдением в реперфузионном периоде (30 мин). Авторы показали, что после предварительно введенного (10 мин до перевязки артерии) Милдроната в дозе 200 мг/кг, было отмечено протективное действие препарата на снижение кровоснабжения и кислородного обеспечения мозга по сравнению с группой контроля, получавшей физиологический раствор [5].

Первые исследования влияния Милдроната на мозговое кровообращение при ИИ были проведены Винничук С.М [6], который выявил улучшение показателей мозговой гемо-

динамики и восстановление неврологических функций после внутривенного введения Милдроната (5 мл 10% раствора) в течение 10 дней с последующим пероральным приемом по 250 мг ежедневно в течение 2–3 недель. Другие авторы [7] наблюдали положительные эффекты даже при разовом введении препарата (25 мг/кг, внутримышечно) в виде улучшения цереброваскулярной реактивности вокруг очага ишемического поражения головного мозга.

Российские ученые провели развернутое исследование клинической эффективности и антиоксидантной активности Милдроната [8]. В исследование были включены 60 больных в возрасте от 42 до 75 лет с ИИ в каротидной системе в течение первых 48 ч от момента появления неврологических симптомов. Основным сосудистым заболеванием у обследованных больных являлось сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии. Это исследование проводилось сравнительным методом. Группа активного лечения (Милдронат) составила 30 больных, контрольная группа (реополиглюкин) – 30 больных. Все пациенты получали базисную антиагрегантную, антигипертензивную, кардиальную и антидиабетическую терапию. В период курса лечения исключалась терапия вазоактивными, ноотропными и психотропными препаратами. В течение первых 20 дней ИИ назначались ежедневные внутривенные инфузии Милдроната в дозе 1 000 мг (10 мл 10% раствора на 250 мл физиологического раствора) или реополиглюкина по 400 мл. Затем Милдронат назначался по 1 000 мг (по 2 капсулы дважды в день) в течение 8 нед. С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии было зафиксировано повышение церебральной перфузии в зонах ее исходного снижения, соответствующих ишемическим очагам повреждения по данным магнитно-резонансной томографии, а также статистически значимое уменьшение тяжести неврологических нарушений в группе, получавших Милдронат.

***Положительное влияние Милдроната на деятельность сердечно-сосудистой системы по карнитин-зависимому механизму не может не оказать благоприятное воздействие препарата на мозговое кровообращение, т. к. усиливается деятельность сердца, снижается потребность сердца и скелетной мышцы в кислороде***

Достаточно большое количество исследований посвящено изучению эффективности и безопасности Милдроната у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. Одной из первых была работа Энини Г.И. с соавт., которые Милдронат применяли внутривенно по 5 мл 10% раствора 1 раз в сутки в течение 5–14 дней, затем перорально по 0,5 г 7–30 дней [9]. По результатам исследования было отмечено

улучшение церебральной гемодинамики, у больных также уменьшалась головная боль, повышалась работоспособность, появлялась бодрость, улучшалось настроение, уменьшалась астенизация. Схожие данные были

***Эффективность и безопасность при длительном применении препарата была отмечена на фоне непрерывной и курсовой терапии Милдронатом в суточной дозе 500 мг на показатели когнитивной функции у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и когнитивным дефицитом***

получены Л.А. Дзяк и В.А. Голик при изучении эффектов Милдроната (10 мл 10% раствора внутривенно в течение 10 дней, затем 750 мг ежедневно в капсулах в течение 20 дней) на состояние больных с хронической цереброваскулярной ишемией [10]. Эффективность Милдроната (ежедневно в течение 20 дней внутривенно капельно в дозе 5 мл 10% раствора (т. е. 500 мг) в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия) также отмечена при лечении дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом [11] в виде улучшения со стороны как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики, причем наиболее четкую динамику претерпели кохлеовестибулярный, астеноневротический и цефалгический синдромы заболевания.

Поскольку ядром клиники хронических нарушений церебральной гемодинамики являются когнитивные нарушения, интересным представляется работа И.В. Дамулина с соавт. [12]. Авторы оценивали влияние Милдроната на когнитивные функции пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, применяя батарею общепризнанных нейропсихологических тестов и электрофизиологические параметры (когнитивного вызванного потенциала Р300), и показали, что курсовая терапия Милдронатом (6 нед. по 250 мг 2 раза в день, затем еще 6 нед. с приемом у 20 больных по 250 мг 2 раза в сутки, а у остальных 20 больных – по 500 мг 2 раза в сутки) уменьшает расстройства памяти и внимания, улучшая общий когнитивный статус пациентов, и оказывает положительное влияние на параметры когнитивного вызванного потенциала Р300 в виде повышения значения его амплитуды и укорочения латентного периода. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительном влиянии Милдроната на корково-подкорковое взаимодействие, которое страдает в первую очередь при хронической недостаточности кровообращения головного мозга.

Эффективность и безопасность при длительном применении препарата была отмечена на фоне непрерывной и курсовой терапии Милдронатом в суточной дозе 500 мг на показатели когнитивной функции у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и когнитивным дефицитом [13, 14]. В открытое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование в параллель-

ных группах (непрерывный прием на протяжении 52 нед., курсовая терапия – два трехмесячных курса в течение года) было включено 180 пожилых больных с артериальной гипертензией и когнитивным дефицитом. Для нейпросихологического тестирования использовались следующие тесты: Краткая шкала оценки психического статуса, тест Рейтана, тест Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба, шкала MFI-20 (для оценки выраженности астении). Для оценки тяжести депрессии использовалась шкала депрессии Бека, а тревоги – Тейлора. Непрерывная терапия Милдронатом оказалась единственным режимом терапии, который достоверно улучшил все показатели когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем и с группой контроля, а также отмечено уменьшение астенических и тревожных расстройств.

Таким образом, результаты вышеупомянутых исследований свиде-

тельствуют о потенциальном применении Милдроната в лечении и профилактике острых и хронических цереброваскулярных нарушений. Установлено, что его лечебный эффект при острых и хронических расстройствах мозгового кровообращения связан главным образом с повышением содержания в организме NO, сосудорасширяющие свойства которого способствуют увеличению церебрального кровотока и оксигенации мозга. При ИИ Милдронат® уменьшает выраженность неврологического дефицита, улучшает когнитивные функции, уменьшает астению и дисфорию, повышает качество жизни. При дисциркуляторной энцефалопатии в дополнение к этому препарат уменьшает выраженность цефалгии, вестибулоатаксии и диссомнии. Накопленные к сегодняшнему дню данные требуют дальнейшего подтверждения в более крупных плацебо-контролируемых международных исследованиях.



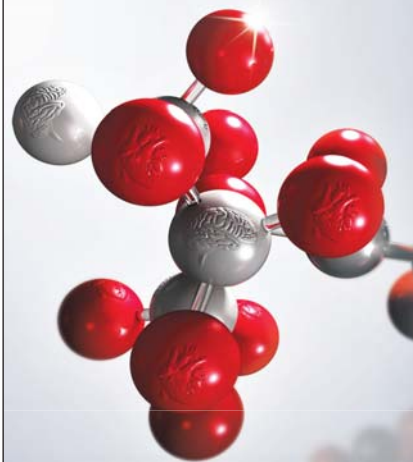
#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ключихина О.А., Стаховская Л.В. Сравнительный анализ эпидемиологических показателей инсульта на основании данных территориально-популяционного регистра 2009–2012 гг. *Неврология*, 2015, 2(5): 1-6.
2. Логина И.П., Калвинш И.Я. Милдронат в неврологии. Рига, 2012: 56.
3. Gaīdar BV, Parfenov VE, Vaīnshteīn GB. Ways to optimize the cerebral circulation during extreme actions on the brain. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova*. 1989 Nov, 75(11): 1568-75.
4. Сапегин И.Д., Бекетов А.И., Маметова А.Н., Полевик И.В. Сравнительная характеристика цереброваскотропных эффектов Милдроната, рибоксина и их комбинации при моделировании нарушений мозговой гемодинамики. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2000, 6: 18-21.
5. Zvejniece L, Svalbe B, Makrečka M, Liepinsh E, Kalvinsh I, Dambrova M. Mildronate exerts acute anti-convulsant and antihypnotic effects. *Behav Pharmacol*, 2010, 21(5-6): 548-55.
6. Винничук С.М. Эффективность лечения Милдронатом больных с ишемическим инсультом. *Врачебное дело*, 1991, (7): 77-79.
7. Moskalenko YE, Gaidar BV, Parfenov VE. Strategy for pharmacological correction of cerebral ischemia: Systemic approaches. In: J. Kriegstein, H. Oberpichler-Schwenk (Eds.). *Pharmacology of Cerebral Ischemia*. 1999, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH Stuttgart.
8. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А., Федорова Т.Н., Шарыпова Т.Н. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Милдроната при ишемическом инсульте. *Российский кардиологический журнал*, 2009, 4 (78): 54-62.
9. Энина Г.И., Тимофеева Т.Н., Егере Д.А., Майоре И.Х. Лечебные эффекты Милдроната и показания к его применению в нейроангиологии. *Экспериментальная и клиническая фармакотерапия*, Рига, Зинатне. 1991, 19: 164-171.
10. Дзяк Л.А., Голик В.А. Применение Милдроната при лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне стенозирующего поражения магистральных артерий головы. *Врачебное дело*, 2003, (5-6): 98-101.
11. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н., Ким Е.К. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека*, 2005, (12): 68-70.
12. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние Милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико-электрофизиологическое исследование. *Неврологический журнал*, 2006, а(1): 1-6.
13. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Полетаева Л.В. Возможности Милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. *Российский кардиологический журнал*, 2011, 4(90): 124-128.
14. Недогода С.В., Стаценко М.Е. Возможности терапевта в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Фарматека*, 2010, (10): 21-27.

## МИЛДРОНАТ® мельдоний

Обладает мультифакторным действием:

**КАРДИОПРОТЕКТИВНЫМ  
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫМ  
АНГИОПРОТЕКТИВНЫМ**



- ★ Доказанная эффективность и безопасность
- ★ Регресс функционального класса стенокардии<sup>1,2</sup>
- ★ Уменьшение неврологического дефицита<sup>3</sup>
- ★ Доступная стоимость курсового лечения и удобный режим дозирования

Молекулярная  
программа защиты  
СЕРДЦА, МОЗГА,  
СОСУДОВ

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

<sup>1</sup> Эффективность Милдроната при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией. В. Дверев, Ю.М. Поздняков. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011; 10(6)

<sup>2</sup> Влияние Милдроната на эффективность антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией напряжения. Н.П. Кутишенко, Н.А. Дмитриева, Ю.В. Лукина, М.П. Козырева, Ю.Э. Семенова, А.Д. Дев, С.Ю. Марчевич. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 37-42.

<sup>3</sup> Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Б.А. Кистенев, Т.Н. Федорова, Г.У. НИИ неврологии РАМН, Москва, *Фарматека*, 2005, №13 (108) *Кардиология, Неврология*.

Р-р д/инъекций 500 мг/5 мл: амл. 10 – Рег. Уд. №П N016028/02

Капс. 250 мг, 40 – Рег. Уд. №П N016028/01

Капс. 500 мг, 20 или 60 – Рег. Уд. №ЛС-001115



Grindex

ОАО «Фармстандарт» Тел./факс: (495) 970-00-30, 32