

Фармакология

МЕЛЬДОНИЯ

Выполнил: Сысоев Ю. И., аспирант
кафедры фармакологии и
клинической фармакологии СПХФА

Введение

- **Мельдоний** - использующийся в клинической практике кардиопротекторный препарат, чей механизм действия основывается на регуляции энергетического метаболизма путем снижения уровня L-карнитина.
- Фермент биосинтеза L-карнитина **γ -бутиробетаин-гидроксилаза** и **карнитин/органический катион транспортер типа 2 (OCTN 2)** – 2 наиболее известные мишени действия мельдония*.
- Путем ингибирования двух данных систем мельдоний вызывает адаптивные изменения во внутриклеточном энергообмене, предотвращая накопление в ишемизированных тканях цитотоксичных промежуточных продуктов окисления жирных кислот и блокируя высокие затраты кислорода.

*Dambrova Maija, Makrecka-Kuka Marina, Vilskersts Reinis, Makarova Elina, Kuka Janis, Liepinsh Edgars. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. Pharmacological Research

- **Мельдоний** обратимо ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника – **гамма-бутиробетаина**. Вследствие этого нарушается карнитин-опосредованный транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий без воздействия на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот.
- Это означает что **мельдоний** практически не способен оказывать токсического действия на дыхание митохондрий, так как не может полностью заблокировать окисление всех жирных кислот. Частичная блокада окисления жирных кислот включает альтернативную систему производства энергии – окисление глюкозы, которая значительно эффективнее (на 12%) использует кислород для синтеза АТФ.
- Кроме того, под влиянием **мельдония** повышается концентрация **гамма-бутиробетаина**, способного индуцировать образование NO, что приводит к уменьшению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

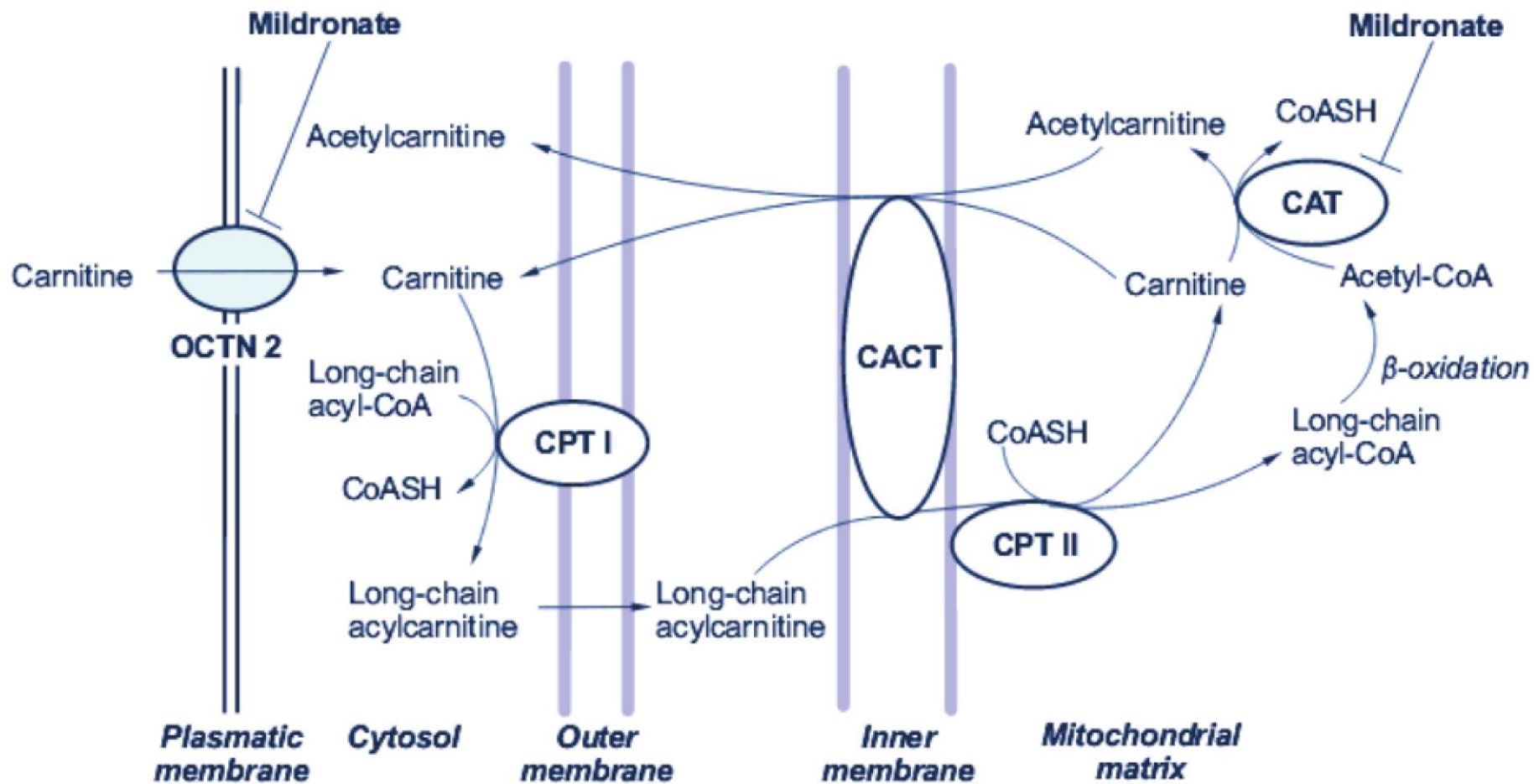


Fig. 3. транспорт жирных кислот и бета-окисление жирных кислот в митохондриях с точками приложения ингибирующего действия мельдония

OCTN2-карнитин/органический катион транспортер типа 2

CPT I-карнитин-пальмитоилтрансфераза I

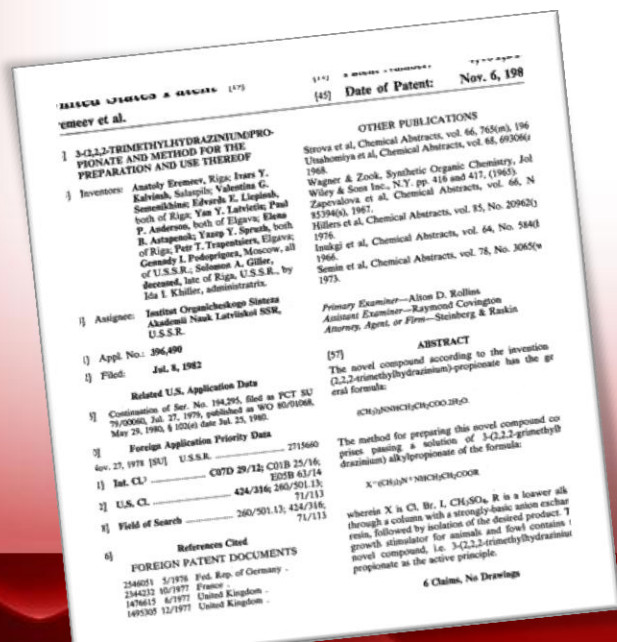
CPT II-карнитин-пальмитоилтрансфераза II

CACT-карнитин-ацилкарнитин транслоказа

CAT-карнитин ацетилтрансфераза

История создания

- Мельдоний был синтезирован в середине 1970-х годов в **Институте органического синтеза АН Латвийской ССР**. В 1976 году препарат получил авторское свидетельство СССР, а в 1984 году запатентован в США. С 1984 года препарат разрешено применять в медицине.



SPRINTSIKO

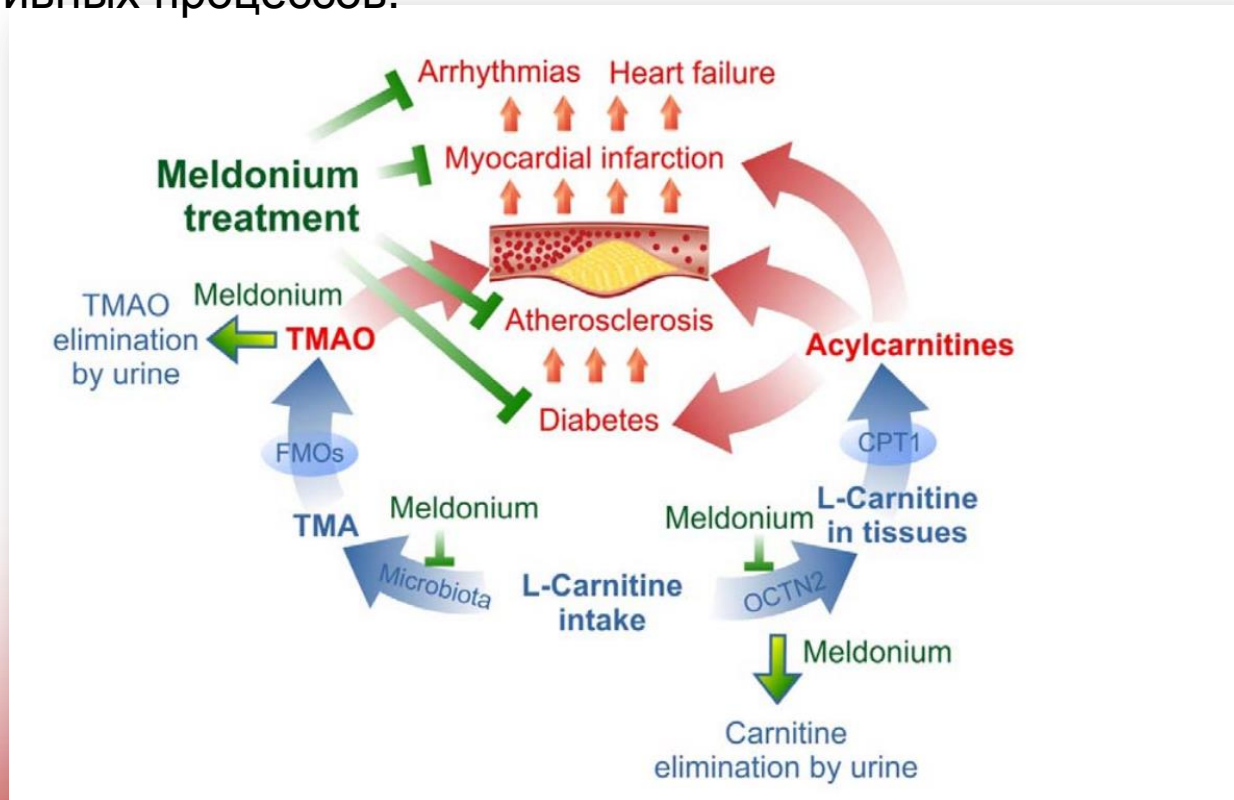
Показания к применению

- Пониженная работоспособность; физическое перенапряжение, в т.ч. у спортсменов; послеоперационный период для ускорения реабилитации.
- **В составе комплексной терапии** — ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хроническая сердечная недостаточность, кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения (инсульт, цереброваскулярная недостаточность). Абстинентный синдром при хроническом алкоголизме (в сочетании со специфической терапией).
- **В офтальмологии** — гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая) — только для парабульбарного введения.

<http://www.rlsnet.ru/>

Кардиоваскулярные заболевания

- Мельдоний изначально известен как препарат, чей кардиопротективный эффект основывается на снижении концентрации L-карнитина, регуляции энергетического метаболизма и усилении адаптивных процессов.



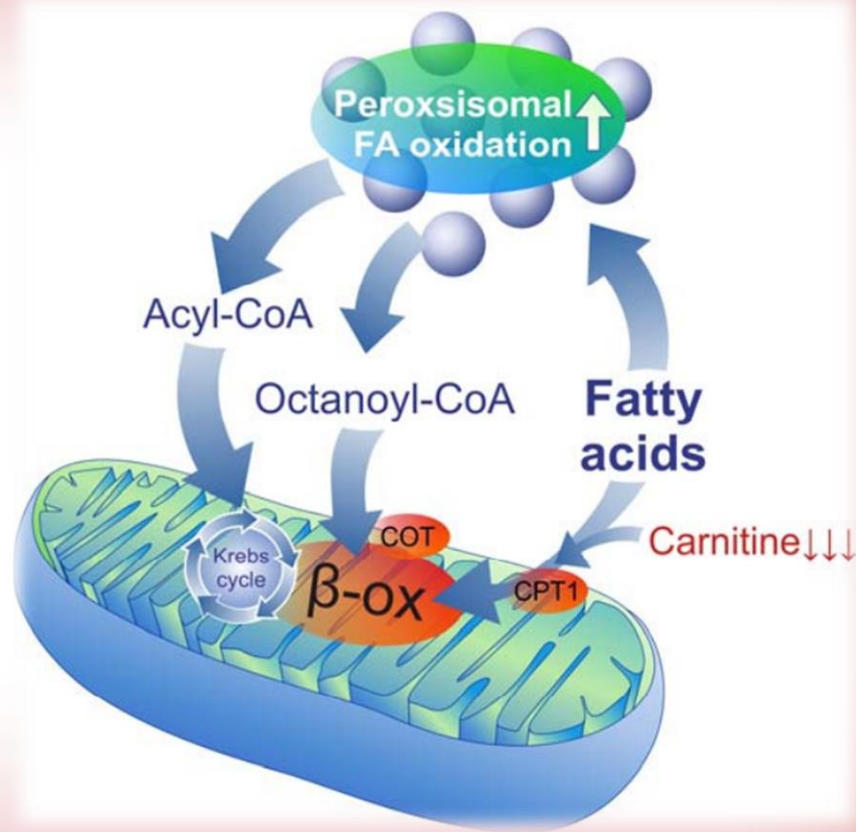
Кардиоваскулярные заболевания

- За последние годы его кардиопротекторный эффект интенсивно изучался на различных моделях заболеваний сердечно сосудистой системы. Результаты показали, что в основе действия лежат различные молекулярные механизмы.
- Доказано, что долгосрочный прием мельдония сохраняет продукцию АТФ во время гипоксии.
- Продемонстрировано значительное снижение размера инфаркта изолированного сердца крысы в экспериментах *in vitro* после 2-х недель лечения и в экспериментах *in vivo* после 10 дней использования мельдония*.

*Sesti C, Simkhovich BZ, Kalvinsh I, Kloner RA. Mildronate, a novel fatty acid oxidation inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics. J Cardiovasc Pharmacol 2006;47:493-499.

Кардиоваскулярные заболевания

- Позже было обнаружено, что способность снижать размер инфаркта вызвана снижением запасов L-карнитина в тканях сердца, и последующим угнетением транспорта жирных кислот и защитой внешней митохондриальной мембраны сердечных митохондрий*.



*Kuka J, Vilskersts R, Cirule H, Makrecka M, Pugovics O, Kalvinsh I, et al. The cardioprotective effect of mildronate is diminished after co-treatment with l-carnitine. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2012;17:215-222.

Кардиоваскулярные заболевания

- Применение мельдония не вызывало изменений параметров гемодинамики, как до, так и во время ишемии; исходя из чего можно сделать вывод, что способность снижать размер инфаркта не связана из изменениями рабочей нагрузки сердца* **.

* Kuka J, Vilskersts R, Cirule H, Makrecka M, Pugovics O, Kalvinsh I, et al. The cardioprotective effect of mildronate is diminished after co-treatment with l-carnitine. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2012;17:215-222.

**Liepinsh E, Vilskersts R, Loca D, Kirjanova O, Pugovichs O, Kalvinsh I, et al. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gamma-butyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat heart infarction. J Cardiovasc Pharmacol 2006;48:314-319.

Кардиоваскулярные заболевания

- Ранее сказанное позволило предположить, что мельдоний действует преимущественно, как регулятор метаболизма.
- Это означает, что его можно комбинировать с препаратами, изменяющими гемодинамические показатели.
- В экспериментах на животных мельдоний комбинировался с **оротовой кислотой**, еще одним регулятором энергообмена. Был получен более выраженный кардиопротекторный эффект и, значит, мельдония оротат может также быть использован при ишемических повреждениях сердца. Более того, в похожих исследованиях было обнаружено, что данная комбинация может снижать частоту и длительность аритмий у животных со смоделированной аритмией*.

*Vilskersts R, Liepinsh E, Kuka J, Cirule H, Veveris M, Kalvinsh I, et al. Myocardial infarct size-limiting and anti-arrhythmic effects of mildronate orotate in the rat heart. Cardiovasc Drugs Ther 2009;23:281-288.

Кардиоваскулярные заболевания

- Еще в одних экспериментах с применением мельдония после предварительного аортокавального шунтирования наблюдалось снижение степени развития гипертрофии левого желудочка и уменьшение нарастания конечного левожелудочкового диастолического давления по сравнению с контрольными группами*.

*Nakano M, Kirimoto T, Asaka N, Hayashi Y, Kanno T, Miyake H, et al. Beneficial effects of met-88 on left ventricular dysfunction and hypertrophy with volume overload in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 1999;13:521-526.

Кардиоваскулярные заболевания

- **Атеросклероз** и сопутствующие кардиоваскулярные заболевания являются одной из наиболее частых причин смерти людей по всему миру.
- Эффект мельдония на развитие **атеросклероза** изучался на ApoE/LDLr нокаутных мышах, получавших препарат в течение 4 месяцев.
- Результаты показали, что группа, получавшая препарат имела меньшую степень **атеросклеротических повреждений** аорты и ее синуса*.

*Vilskersts R, Liepinsh E, Mateuszuk L, Grinberga S, Kalvinsh I, Chlopicki S, et al. Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoe/ldlr-/- mice. Pharmacology 2009;83:287-293.

Кардиоваскулярные заболевания

- Несколько проведенных клинических исследований доказали эффективность использования мельдония у пациентов с **хронической сердечной недостаточностью*** **.
- Statsenko et al. Показали клиническую эффективность использования мельдония в дополнение к базовой терапии у пациентов с **хронической сердечной недостаточностью** и диабетом второго типа в течение постинфарктного периода*.

*Statsenko ME, Belenkova SV, Sporova OE, Shilina NN. [the use of mildronate in combined therapy of postinfarction chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus]. Klin Med (Mosk) 2007;85:39-42.

**Dzerve V, Matisone D, Pozdnyakov Y, Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: Results of a long term clinical trial. Seminars in Cardiovascular Medicine 2010;16:8.

Метаболический синдром и диабет

- Введение мельдония в дозах, вызывавших кардиопротективный эффект **не оказывало влияния** на уровень глюкозы в крови у недиабетных животных* **.
- Однако, в других исследованиях, после 10 дней введения препарата в дозе 800 мг/кг наблюдалось снижение уровня глюкозы в крови на 31% у голодных крыс линии Wistar***.
- Также, долговременное введение мельдония мышам в дозе 200 мг/кг снижало уровень глюкозы в крови у накормленных животных за счет увеличения захвата глюкозы тканями и усиления экспрессии гена, ответственного за метаболизм глюкозы в сердце*.

* Liepinsh E, Vilskersts R, Skapare E, Svalbe B, Kuka J, Cirule H, et al. Mildronate decreases carnitine availability and up-regulates glucose uptake and related gene expression in the mouse heart. *Life Sci* 2008;83:613-619.

** Liepinsh E, Kuka J, Svalbe B, Vilskersts R, Skapare E, Cirule H, et al. Effects of long-term mildronate treatment on cardiac and liver functions in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;105:387-394.

***Degrace P, Demizieux L, Du ZY, Gresti J, Caverot L, Djaouti L, et al. Regulation of lipid flux between liver and adipose tissue during transient hepatic steatosis in carnitine-depleted rats. *J Biol Chem* 2007;282:20816-20826.

Метаболический синдром и диабет

- Полученные результаты дали мотивацию новым исследованиям, проведенным на животных с нарушенным метаболизмом глюкозы.
- Эффект мельдония изучался на крысах Goto-Kakizaki – экспериментальной модели диабета 2 типа.
- Было обнаружено **дозозависимое снижение уровня глюкозы** в крови у накормленных и голодных животных без увеличения концентрации инсулина*.

*Liepinsh E, Vilskersts R, Zvejniece L, Svalbe B, Skapare E, Kuka J, et al. Protective effects of mildronate in an experimental model of type 2 diabetes in goto-kakizaki rats. Br J Pharmacol 2009;157:1549-1556.

Метаболический синдром и диабет

- Применение мельдония также предотвращало возникновение диабет-опосредованной эндотелиальной дисфункции.
- Также, применение препарата в течение 6 недель увеличивало толерантность к глюкозе, смягчало уровень нарастания глюкозы в крови и уровень гликированного гемоглобина у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом 1 типа*, плюс, предотвращалось развитие диабетической невропатии**.

*Sokolovska J, Isajevs S, Sugoka O, Sharipova J, Lauberte L, Svirina D, et al. Correction of glycaemia and glut1 level by mildronate in rat streptozotocin diabetes mellitus model. Cell Biochem Funct 2011;29:55-63.

**Sokolovska J, Rumaks J, Karajeva N, Grinvalde D, Shapirova J, Klusa V, et al. [the influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model]. Biomed Khim 2011;57:490-500.

Метаболический синдром и диабет

- Эффект мельдония сравнивался с **метформином**, средством, широко применяемым для лечения диабета 2 типа у пациентов, в экспериментах на животных с ожирением и инсулинорезистентностью.
- Мельдоний, как **метформин**, снижал уровень глюкозы у накормленных и голодных животных, и оба препарата снижали повышенный уровень инсулина у крыс Zucker с ожирением*.
- Интересно, что в комбинации препараты действовали как синергисты, снижая концентрацию инсулина и увеличивая запасы гликогена в печени.
- В отличие от монотерапии, комбинированная терапия способствовала снижению темпа набора массы*.

*Liepinsh E, Skapare E, Svalbe B, Makrecka M, Cirule H, Dambrova M. Anti-diabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese zucker rats. Eur J Pharmacol 2011;658:277-283.

Метаболический синдром и диабет

- Хорошо известный побочный эффект метформина – это увеличение уровня лактата в крови.
- Применение **мельдония** в отдельности или в комбинации с метформином приводило к **снижению уровня лактата** в плазме у крыс Zucker с ожирением*.
- Поэтому, применение мельдония в комбинации с метформином может быть полезно с точки зрения профилактики возникновения метформин-индуцированного лактацидоза*.

*Liepinsh E, Skapare E, Svalbe B, Makrecka M, Cirule H, Dambrova M. Anti-diabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese zucker rats. Eur J Pharmacol 2011;658:277-283.

Применение в неврологии

- Интенсивное изучение фармакологической активности мельдония раскрыло его **положительное влияние** на мозговое кровообращение при соответствующих патологиях и на функционирование ЦНС в целом.
- Препарат улучшает настроение пациентов, они становятся более активными, происходит улучшение нарушенной моторной функции, уменьшается выраженность астении, головокружения и тошноты.

Применение в неврологии

- В одном из первых клинических исследований мельдония, выполненном Vinnichuk*, клинические и гемодинамические эффекты препарата оценивались на 38 пациентах, перенесших ишемический инсульт. **«Милдронат»** (10 мл, 5% р-р) вводился внутривенно 1 раз в день. Эффект лечения оценивался в сравнении с группой плацебо и 2 группами больных, получавших другие препараты сравнения.
- Гемодинамические параметры оценивались методами реографии и реоэнцефалографии.
- **«Милдронат»** достоверно улучшал гемодинамические показатели головного мозга.
- Исходя из данных исследования препарат был рекомендован для лечения ишемических повреждений при нарушении кровоснабжения головного мозга.

*Vinichuk SM. The efficacy of the mildronate treatment of patients with ischemic stroke. Vrach Delo 1991;7:77–79

Применение в неврологии

- В другом клиническом исследовании* участвовало 52 пациента с мозговой недостаточностью или энцефалопатией II-III степени, получавших **«Милдронат»** перорально или внутривенно.
- Параметры мозгового кровообращения оценивались с помощью метода эхопультсографии.
- Препарат достоверно улучшал параметры мозгового кровообращения, после его приема пациенты стали более активными, отмечалось снижение головных болей и астении, пропорционально улучшению кровотока.
- **Группы плацебо и препаратов сравнения в данном исследовании не участвовали.**

*Enina G, Timofeeva T, Egere D, Majore I. Medicinal effects and indications to mildronate application in neuroangiologic practice. *Ēksp Klin Farmakoter (Riga)* 1991;Issue 19:164–1

Применение в неврологии

- В исследовании, выполненном Abeuov et al.*, внимание было сфокусировано на способности «милдроната» улучшать нарушенные функции высшей нервной системы у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.
- Препарат вводился в течение 10 дней, 2 раза в сутки, внутривенно, дозой 250 мг.
- Отмечалось снижение частоты головной боли, головокружения, вестибулярных нарушений и бессоницы.
- Также, исследователи отмечали улучшение памяти и внимания.
- В данном исследовании «милдронат» был эффективен и в комбинациях с другими препаратами.
- **Группы плацебо и препаратов сравнения отсутствовали.**

*Abeuov BA, Raimkulov BN, Mitrokhin DA, et al. Condition of the higher brain functions in patients with dyscirculatory encephalopathy treated with mildronate. Meditsina 2004;2:78–8

Применение в неврологии

- Антиоксидантные свойства «милдроната» изучались на пациентах с сахарным диабетом, дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших лакунарный инсульт*.
- «Милдронат» (500мг) использовался в качестве вспомогательного средства, дополнительно к основной терапии.
- Отмечалось увеличение устойчивости липопротеинов сыворотки крови к окислению.
- Исследователи акцентировали внимание на увеличении качества жизни пациентов после приема препарата.
- Улучшение качества жизни оценивалось по объективным и субъективным критериям в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании

*Suslina ZA, Fedorova TN, Maksimova Mlu, Kim EK. Antioxidant activity of mildronate and L-carnitine in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. Ёksp Klin Farmakol 2003;66:32–35.

Применение в неврологии

- Высказывалось предположение, что «милдронат» оказывает свое действие за счет изменение потребления кислорода клетками головного мозга*.
- Однако, церебральная оксиметрия показала, что препарат не изменяет количество потребляемого клетками головного мозга кислорода, но препятствует его снижению, вызванному приемом алкоголя**.

* Vetra A, Shefere M, Skarda I, Matveja L, Kalvinsh I. Significance of mildronate for improvement of results of early rehabilitation results of neurological patients. Latvijas Arstu Zurnals 1999;12:33–3

**Logunova LV, Sutulov Yul. Studies on mildronate effect on the development and healing of stress ulcer stomach injuries in the experiment. Ēksp Klin Farmakoter (Riga) 1992;Issue 20:82–9

Токсичность

- Острая и хроническая токсичность мельдония изучались на многих животных при различных путях введения.
- LD50 для мышей и крыс составила приблизительно 20 000 мг/кг при пероральном введении*.
- При систематическом пероральном введении мельдония мышам и крысам в течение 6 месяцев не было обнаружено существенных изменений гемопозза, функционального состояния печени и почек или каких-либо структурных нарушений тканей внутренних органов*.
- Некоторые авторы указывают на возникновение стеатоза печени у крыс, получавших «милдронат» (20 мг/кг) в течение 3-х или 6-ти недель**.
- В другом исследовании у группы крыс, получавших данный препарат в дозе 400 мг/кг 1 раз в сутки в течение 60 дней обнаружено повышенное содержание липидов в печени. Однако, функционального дефицита этого органа не наблюдалось, также как и не наблюдалось повышенного содержания липидов в сердце***.
- «Милдронат» не показал мутагенного эффекта в экспериментах с использованием *Salmonella typhimurium* и *Drosophila* и не вызывал канцерогенного эффекта у мышей****.

* Petersone I, Veveris M, Berzina D, Kalnciema V, Lepika V, Eglite I. Acute and chronic toxicity of mildronate. *Ēksp Klin Farmakoter (Riga)* 1991;Issue 19:67–71.

**Spaniol M, Brooks H, Auer L, et al. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency. *Eur J Biochem* 2001;268:1876–1887.

***Hayashi Y, Muranaka Y, Kirimoto T, Asaka N, Miyake H, Matsuura N. Effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on tissue carnitine and lipid levels in rats. *Biol Pharm Bull* 2000;236: 770–773.

****Belitskii GA, Kalvinysh Ila, Anisimov VN, Khovanova EM, Ugvinenko EG, Tolcheev IuD. Absence of mutagenic and carcinogenic properties in mildronate. *Vopr Onkol* 1999;45:279–282

Побочные эффекты

- Диспепсия
- Возбуждение
- Тахикардия
- Артериальная гипотензия
- Кожный зуд

<http://www.rlsnet.ru/>

Благодарю за внимание!

