



**Милдронат[®]
в неврологии**

И.П.Логина, И.Я. Калвиньш

Grindex



МИЛДРОНАТ®

Meldonium



Для сердца, мозга и сосудов!

Милдронат® в неврологии

И. П. Логина**, И. Я. Калвиньш*

*Латвийский Институт органического синтеза

** Рижский Университет им. Страдина

Издана при поддержке АО «Гриндекс»

Рига, 2012 г.



Содержание

1. Введение: роль милдроната в регуляции концентрации карнитина и его антиишемическое действие	7
2. Общий обзор механизмов влияния милдроната на нервную систему	9
3. Системные и церебральные вазоактивные эффекты милдроната	12
4. Оксид азота или NO-зависимый механизм действия милдроната и роль гамма-бутиробетаина (ГББ)	18
5. Влияние милдроната на липидный обмен и торможение атеросклероза	23
6. Действие милдроната на нейрональный метаболизм и предупреждение гибели нейронов	24
7. Эффективность милдроната в коррекции нарушений функций головного мозга и лечении цереброваскулярных заболеваний	29
8. Лечебные эффекты милдроната при заболеваниях периферической нервной системы, антиконвульсивный эффект, влияние на постстрессовое состояние и алкоголизм	39
9. Заключение: возможности применения милдроната в неврологической клинике	43



1. Введение: место милдроната в регуляции концентрации карнитина и его антиишемическое действие

Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат; мельдоний) является широко известным цитопротективным средством при сердечно-сосудистых заболеваниях и ряда других патологий ишемического генеза, включенный в фармакопеи стран СНГ, Латвии и Эстонии. Этот препарат был создан в Латвийском Институте органического синтеза И. Я. Калвиньшем с сотрудниками.

Исторически милдронат задумывался авторами как аза-аналог γ -бутиробетаина (ГББ), целью было создание препарата для обратимого ингибирования биосинтеза и снижения концентрации карнитина (Simkhovich et al., 1988; Dambrova et al., 2002; Sjakste and Kalvins, 2006; Sjakste et al., 2005). Экспериментально было подтверждено, что милдронат эффективно снижает концентрацию карнитина в организме как за счет ингибирования его биосинтеза, так и путем подавления реабсорбции карнитина из мочи, осуществимое транспортным протеином OCTN 2. Помимо этого, было установлено, что милдронат ингибирует также и карнитин-ацетил трансферазу (Jaudzems et al., 2009), и показано, что милдронат конкурентно связывается с сайтом связывания карнитина.

Милдронат относится к классу парциальных ингибиторов окисления жирных кислот (p -FOX inhibitors) и является конкурентным ингибитором γ -бутиробетаингидроксилазы – фермента, превращающего эндогенный γ -бутиробетаин (ГББ) в карнитин. Карнитин в организме человека обеспечивает транспорт длинноцепочных жирных кислот (СЖК) через мембраны митохондрий к месту их окисления в митохондриальном матриксе. Снижение его концентрации в организме тормозит проникновение длинноцепочных жирных кислот в митохондрии. Поэтому при применении милдроната интенсивность β -окисления СЖК существенно снижается.

Следует отметить, что окисление СЖК является наиболее кислородозатратным способом производства энергии, который в полной мере осуществим лишь при нормоксии. Однако при нарушениях кровообращения или перегрузках организма поступление кислорода в органы и ткани не соответствует его потреблению, что приводит к ишемизации, и в клетках накапливаются активированные формы СЖК, которые катализируют захват СЖК и блокируют альтернативный путь производства энергии за счет окисления глюкозы и других субстратов.

В этой ситуации необходимо снизить интенсивность мобилизации СЖК из жировой ткани, ограничить поступления СЖК в митохондрии и активизировать аэробный гликолиз, так как последний позволяет клеткам на 12-13% экономнее использовать кислород для производства энергии.

Снижение концентрации карнитина является эндогенным сигналом, включающим адаптационный в отношении ишемии механизм – активацию и экспрессию вовлеченных в аэробный гликолиз клеточных рецепторов, транспортных систем и ферментов. Этот механизм лежит в основе широко известного феномена прекондиционирования, заключающегося в том, что короткие эпизоды ишемизации тренируют миокард и адаптирует его к ишемии, в том числе предупреждая развитие инфаркта миокарда.

Таким образом, индуцированное милдронатом снижение концентрации карнитина способствует более экономному потреблению кислорода в ишемизированных тканях за счет активации аэробного гликолиза, а также предупреждает накопление в клетках цитотоксичных промежуточных продуктов β -окисления.

Подобно тому, что происходит на молекулярном уровне при прекондиционировании или физических тренировках, в результате воздействия милдроната ишемический миокард переключается на преимущественное потребление глюкозы, что является менее кислородозатратным способом производства энергии, и способствует выживанию клеток при ишемии. (Simkhovich et al., 1988; Dambrova et al., 2002; Hwang et al., 2002; Lerch et al., 1992; Rupp et al., 2002). Таким образом, механизм цитопротективного действия милдроната в отношении миоцитов, в том числе и кардиомиоцитов, основан прежде всего на том, что милдронат предотвращает накопление в ишемизированных клетках опасных метаболитов СЖК, которые способны ингибировать саркоплазматическую Ca^{2+} -АТФазу, лизофосфатидилхолинтрансацилазу и саркоплазматическую Na^+ , K^+ -АТФазу, предупреждает зависимый от них транспорт ионов в миоцитах, а также адениннуклеотидтранслоказу (насос АТФ). Вследствие этого милдронат способствует нормализации функций ионных насосов и насоса АТФ при ишемии в тех клетках, которые для производства энергии преимущественно используют СЖК.

Клиническое применение милдроната изначально было связано с лечением сердечно-сосудистых заболеваний (обзоры в Dambrova et al., 2002; Sjakste and Kalvins, 2006). Милдронат можно рассматривать как корректор метаболизма, который влияет на производство энергии, клеточный метаболизм и функциональную способность как миокарда, так и других тканей, что показано во множестве публикаций. Доказана эффективность милдроната при сердечной недостаточности и хронической ишемической болезни сердца, стабильной и не-

стабильной стенокардии, сердечной недостаточности и инфаркте миокарда, хронической болезни сердца и хронической обструктивной болезни лёгких, достигая улучшения симптоматики и дееспособности, систолической функции сердца, в целом, улучшения качества жизни. Также имеются высококачественные доказательства об улучшении функции почек (увеличение скорости клубочковой фильтрации, снижение микроальбуминурии), повышении толерантности к физической нагрузке у пациентов с болезнью периферических сосудов, положительном влиянии на степень неврологических симптомов при дисциркуляторной энцефалопатии и при других заболеваниях.

Однако, при исследовании фармакологических свойств милдроната было выявлено, что ряд физиологических эффектов этого препарата не может быть объяснен его корректирующим действием на вышеизложенный энергетический метаболизм, а существуют альтернативные, не-карнитиновые механизмы его влияния. К числу таких относятся и его благотворное влияние на нервную систему, так как клетки головного мозга не утилизируют СЖК для производства энергии (обзор в Sjakste et al., 2005).

2. Общий обзор механизмов влияния милдроната на нервную систему

За последние годы был опубликован целый ряд доклинических экспериментальных и клинических исследований, которые в существенной степени дополнили наши представления о механизмах влияния милдроната на центральную и периферическую нервную систему и возможностях его клинического применения. Несомненно, 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. В то же время стоит отметить, что область наблюдаемых результатов применения препарата намного обширнее, и наши знания продолжают расширяться.

Можно выделить два основных пути влияния милдроната на нервную систему, которые реализуются несколькими параллельными механизмами (Рис. 1):

1. системное метаболическое и антиишемическое действие милдроната, в результате которого улучшается кровоснабжение мозга и предотвращается влияние факторов риска заболеваний нервной системы:

- а. положительное влияние милдроната на функциональную способность миокарда;
- б. коррекция милдронатом процессов биосинтеза оксид азота, оказывая положительное влияние на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов - холиномиметические эффекты и системные сосудистые реакции путем стимуляции образования эфиров γ -бутиробетаина и активации эндотелиальной синтазы оксида азота;
- в. участие в регуляции обмена глюкозы, оказывая влияние на диабет как фактор риска нарушений мозгового кровообращения и других заболеваний нервной системы;
- г. участие в липидном обмене и торможение процессов атеросклероза;
- д. действие на агрегацию форменных элементов и реологические свойства крови.

2. Непосредственное действие милдроната на нервную систему:

- а. влияние на нейронный метаболизм на уровне митохондрий, утилизацию АТФ, окисление липидов и захват глюкозы;
- б. нейропротективное действие путем подавления образования свободных радикалов, как продуктов перекисного окисления липидов, при ишемии, эндогенных нейротоксинов и ксенобиотиков;
- в. нормализация экспрессии белков, задействованных в процессах нейродегенерации, воспаления и апоптоза;
- г. потенцирование действия инсулина как гормонального нейропротектора;
- д. реализация укрепления гематоэнцефалического барьера, противоотечных и противовоспалительных механизмов, особенно в случае реперфузии мозга;
- е. гипотическое возможное нейротрансмиссивное холинергическое влияние в мозгу через формирование эфиров γ -бутиробетаина, активирующих ацетилхолиновые рецепторы.

Выше изложенные 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.



Рис. 1. Механизм действия милдроната в нервной системе

Выше изложенные механизмы обосновывают и обуславливают эффективность применения милдроната в неврологической клинике при лечении острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, травмы головного мозга, улучшение памяти и когнитивных и двигательных функций у больных, перенесших инсульт, травмы головного мозга и страдающих хронической дисциркуляторной энцефалопатией, а также ряда других патологических состояний периферической и центральной нервной системы.

Далее в настоящем обзоре более подробно рассматриваются результаты экспериментальных и клинических исследований о влиянии милдроната именно на центральную и периферическую нервную систему.

3. Системные и церебральные вазоактивные эффекты милдроната

Несомненно, положительное влияние милдроната на деятельность сердечно-сосудистой системы по карнитин-зависимому механизму не может не оказать благоприятное воздействие препарата на мозговое кровообращение, так как усиливается деятельность сердца, снижается потребность сердца и скелетной мышцы в кислороде. Однако, одновременно реализуются зависимость от окиси азота механизмы действия препарата и оказывается положительное влияние на функциональную способность гладкомышечных клеток стенки кровеносных сосудов, в том числе и в мозгу.

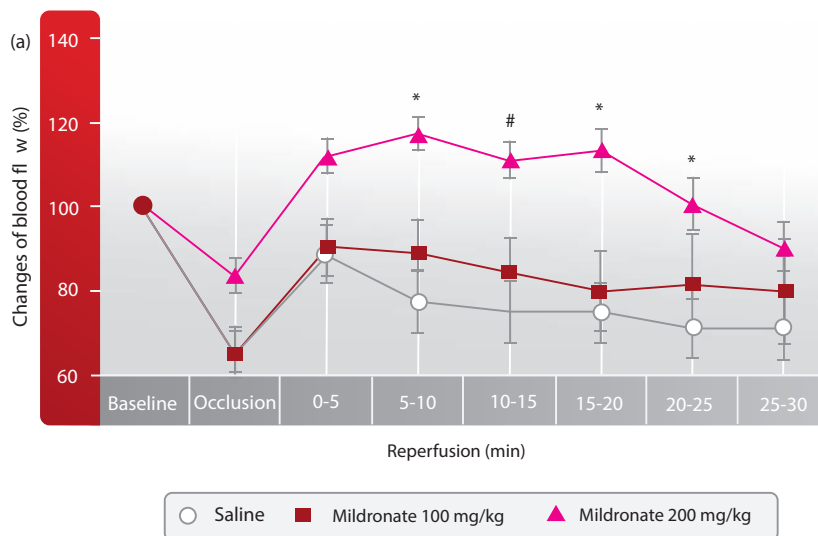
Учитывая раннее доказанное положительное влияние милдроната на сердечно-сосудистую систему, первые исследования в отношении возможного использования препарата в лечении заболеваний ЦНС были посвящены изучению его влияния на мозговое кровообращение.

Экспериментально было показано, что интравенозное 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 (Gaidar et al., 1989). Из этого следовало и то, что милдронат обладает прокондиционирующим действием и на мозг.

В ходе эксперимента на кроликах при помощи электродов, имплантированных в кору головного мозга, таламус и гипоталамус, А. И. Бекетовым и его сотрудниками (2011) было изучено влияние милдроната на гемодинамику и водно-электролитный баланс в указанных

структурах мозга, используя модель цереброваскулярных нарушений с применением укачивания в антиортостатическом положении (модель нулевой гравитации). Профилактическое введение милдроната (10 мг/кг, перорально) в значительной степени предупреждало развитие нарушений гемодинамики и оптимизировало баланс кислорода. Препарат усиливал вазодилататорную реактивность сосудов мозга и оказывал противоположное действие на вазоконстриктивную. При этом снижалась и выраженность эдематозного феномена или 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 (Beketov et al., 2011).

Измерения мозгового кровотока и сатурации кислорода (pO₂) на крысах методами лазерного Допплер-флоуметра в области фронтальной коры и монитором оксигенации через боковой желудочек в эксперименте с кратковременным лигированием общей сонной артерии (5 мин) и наблюдением в реперфузионном периоде (30 мин) показали убедительное положительное влияние предварительно введенного (10 мин. до перевязки артерии) милдроната в дозе 200мг/кг, что оказало протективное действие на снижение кровоснабжения и кислородного обеспечения мозга по сравнению с группой контроля, получавшей физиологический раствор (Zvejniece et al., 2010). (Рис. 2) Милдронат в дозе 100мг/кг показал похожую тенденцию по защите сатурации кислородом, но сдвиги не были статически значимы.



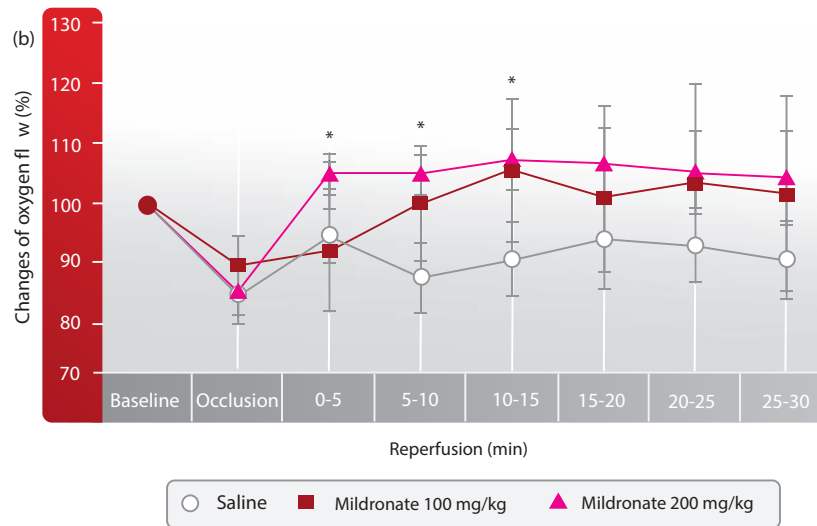


Рис.2. Изменения мозгового кровотока (а) и насыщения кислородом (b) после интраперитонеального введения милдроната в дозах 100 и 200 мг/кг в эксперименте с кратковременной окклюзией общей сонной артерии у кроликов (Zvejniece et al., 2010)

Результаты на оси ординат – отклонение или сдвиг % от исходного состояния (100%)

„Saline” – контрольная группа кроликов, получившая физиологический раствор

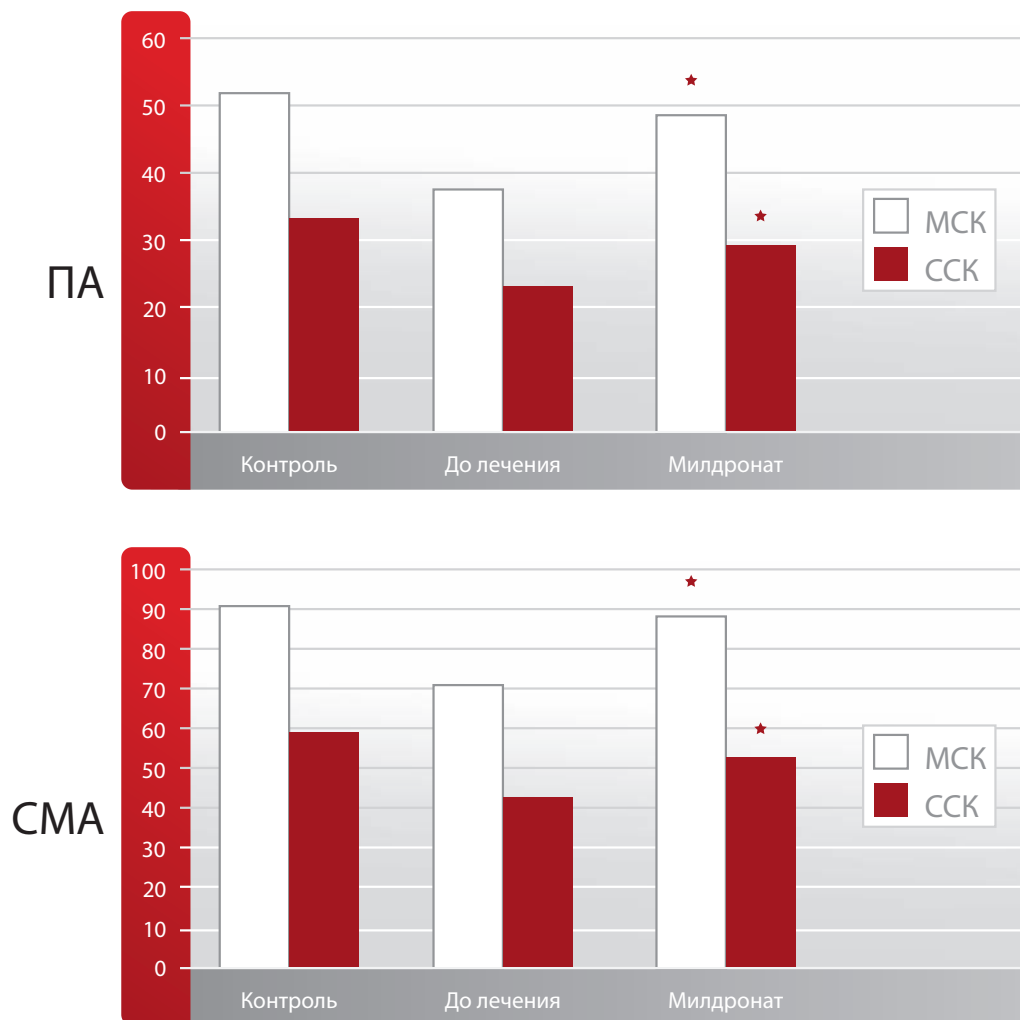
* $P < 0.05$ и # $P < 0.06$ – данные статистически значимы по отношению к контрольной группе

Уже в ранних клинических исследованиях было отмечено влияние милдроната на мозговое кровообращение при ишемическом инсульте. Эффективность милдроната для лечения последствий ишемического инсульта впервые была показана в исследованиях Винничук (1991). Было отмечено улучшение показателей мозговой гемодинамики и восстановление неврологических функций, препарат вводили внутривенно (5 мл 10% раствора внутривенно в течение 10 дней, затем 250 мг ежедневно внутрь в течение 2-3 недель).

В исследовании С. Н. Сальникова (2002) была подтверждена эффективность курсового применения препарата (750 мг ежедневно в капсулах в течение 14 дней), для улучшения церебральной оксигенации, в то время как разовое введение 1000 мг препарата не вызывало лечебный эффект. Однако другие авторы (Moskalenko et al. 1994) наблюдали положительные эффекты и при разовом введении препарата (25 мг/кг, внутримышечно) – милдронат в этой

дозе улучшал цереброваскулярную реактивность вокруг очага ишемического поражения головного мозга.

Наряду с клинической и антиоксидантной активностью милдроната при лечении больных с острым ишемическим инсультом Винничук и др., (2006) выявили и нормализацию параметров мозговой гемодинамики (Рис. 3), оценивая гемодинамическую эффективность методом ультразвуковой доплерографии.



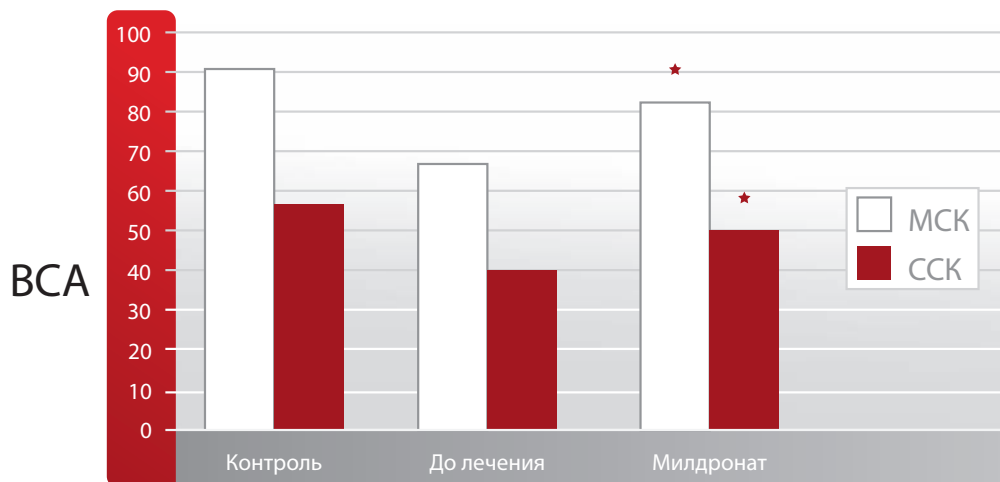


Рис.3. Показатели мозговой гемодинамики у больных с ишемическим инсультом до и после лечения с использованием милдроната (по Винничук и др., 2006).

ПА – позвоночная артерия; СМА – средняя мозговая артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия.

МСК – максимальная скорость кровотока, ССК – средняя скорость кровотока. Данные приведены в см/сек.

Пятиконечной звездочкой обозначены статистически значимые результаты по сравнению с состоянием до начала лечения.

„Контроль“ – больные с острым ишемическим инсультом, получавшие только традиционную терапию; «До лечения» - больные, перенесшие инсульт, до лечения милдронатом; «Милдронат» - больные инсультом после лечения милдронатом.

Милдронат назначали в дозе 500 мг на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 10 суток, а затем перорально 500 мг/сутки. Курс лечения 3 нед

У ряда пациентов после острого ишемического нарушения мозгового кровообращения милдронат уменьшает индекс периферического сопротивления в средней мозговой артерии на стороне поражения, определенного методом ультразвуковой доплерографии, что свидетельствовало о снижении тонуса резистивных сосудов мозга и улучшении микроциркуляции в ишемизированных участках мозга. (Савченко и Захарова, 2007).

Методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития на фоне лечения милдронатом (внутривенные инфузии в дозе 1000 мг в течение 20 дней) установлено повышение цере-

бральной перфузии в зонах её изначального снижения, соответствующих ишемическим очагам повреждения по данным магнитно-резонансной томографии (Максимова и др., 2009). Наиболее четкое улучшение мозгового кровотока наблюдалось у пациентов с ишемическим инсультом по типу кардиогенной эмболии, т. е. при отсутствии поражения мелких интрацеребральных или магистральных артерий головы.

Улучшение показателей кровообращения мозга после применения милдроната у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний также доказано во многих исследованиях. Впервые благотворное влияние препарата на мозговое кровообращение отягченное атеросклерозом было отмечено в исследовании Карпова и др., (1991) и Энины с соавторами (1991). В последнем исследовании препарат 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, было отмечено улучшение гемодинамики. Одновременно зарегистрированы клинические эффекты – у больных уменьшалась головная боль, повышалась работоспособность, появлялась бодрость, улучшалось настроение, уменьшалась астенизация. Дзяк и В. А. Голик (2003) также исследовали эффекты 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. Было отмечено улучшение неврологической симптоматики, а также гемодинамических, электрофизиологических и нейропсихологических показателей больных.

Положительное влияние милдроната на мозговое кровообращение реализуется без эффекта обкрадывания, и вместе с упомянутым выше противоотечным эффектом препарата обуславливают возможности широкого его применения при лечении нейрососудистых расстройств, травм головного мозга и ряда других патологических состояний.

Положительное влияние милдроната на функциональную способность мозговых сосудов и кровоснабжение мозга в основном объясняется механизмами действия препарата, зависими от оксида азота. И наибольший вклад в благоприятное воздействие милдроната на ЦНС, возможно, вносит именно это действие. Эта концепция была разработана недавно, однако имеет свою предисторию.

4. Оксид азота- или NO-зависимый механизм действия милдроната и роль гамма-бутиробетаина (ГББ)

Оксид азота (NO- *nitric oxide*) является газообразным свободным радикалом, выполняющий роль очень важной сигнальной молекулы во многих физиологических и патологических процессах. Он синтезируется в организме из L-аргинина, кислорода и кофакторов при помощи энзимов синтетаз оксида азота (NOS). Это очень мощный вазодилатор, разлагающийся в крови через несколько секунд. Продуцируется в эндотелии сосудистой стенке в присутствии эндотелиальной синтетазы (eNOS), быстро проникает в субэндотелиальное пространство и влияет на гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, вызывая вазодилатацию в результате изменения тонуса сосуда. Но это не единственный положительный эффект оксида азота в сосудистой системе: он способствует постоянному ремоделированию артериальных сосудов, подавляет апоптоз эндотелиальных клеток и пролиферацию мышечных клеток, таким образом оказывая атеропротективные свойства. Кроме того, он оказывает антитромботическое и противовоспалительное действие, тормозя агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и редуцируя выделение цитокинов и хемокинов. Нарушения NO-механизмов вовлечены в патогенезе таких патологий как артериальная гипертензия, атеросклероз, диабет – важнейших факторов риска цереброваскулярных заболеваний.

Оксид азота генерируется также и другими клетками, например, фагоцитами (моноцитами, макрофагами, нейтрофилами), участвующими в иммунных реакциях, и при аутоиммунных заболеваниях в разных органах, в том числе и в мозгу. Синтез NO в этих клетках регулируется изоформой синтетазы оксида азота iNOS. В нервной системе NO задействован в ее развитии, а также в ретроградной нейротрансмиссии, участвуя в реализации когнитивных процессов. Нейрональная синтаза оксида азота (nNOS) продуцирует NO в нервной ткани как в центральной, так и периферической нервной системе.

Некоторые доказательства, указывающие на механизмы действия милдроната, зависими от окиси азота, были получены уже на ранних стадиях его клинического исследования. Так, по наблюдениям, проводившимся уже в 1991 году, Энини и дугими, введение препарата снижало артериальное давление у некоторых больных. Похожее исследование было повторено на добровольцах, и авторы убедились в индивидуальном характере этой реакции (Sokolovska et al., 2006).

NO-зависимый механизм действия милдроната объясняется усилением продукции оксида азота путем модификации гамма-бутиробетаина и его эфиров под влиянием препарата.

В экспериментальных исследованиях убедительно доказано второе исходное предположение авторов милдроната – наряду со снижением концентрации карнитина под действием милдроната происходит параллельное нарастание концентрации γ -бутиробетаина (Liepinsh et al., 2006; Dambrova, et al., 2008). Подобное исследование было проведено на здоровых добровольцах. Добровольцы принимали 1 г милдроната в день в течение четырех недель. Наблюдалось резкое снижение концентрации карнитина и двухкратное увеличение концентрации ГББ в крови. Оба вещества очень активно выводились с мочой (Liepinsh et al., 2010). Таким образом, было установлено, что лечебный эффект милдроната коррелирует не только со снижением уровня карнитина, но также и с повышением концентрации γ -бутиробетаина (ГББ). Данные подтверждены и экспериментально при лечении милдронатом крыс после экспериментального инсульта, вызванного окклюзией среднетемновой артерии, наблюдали и снижение концентрации карнитина и повышении концентрации ГББ в мозжечке (Svalbe et al., 2011).

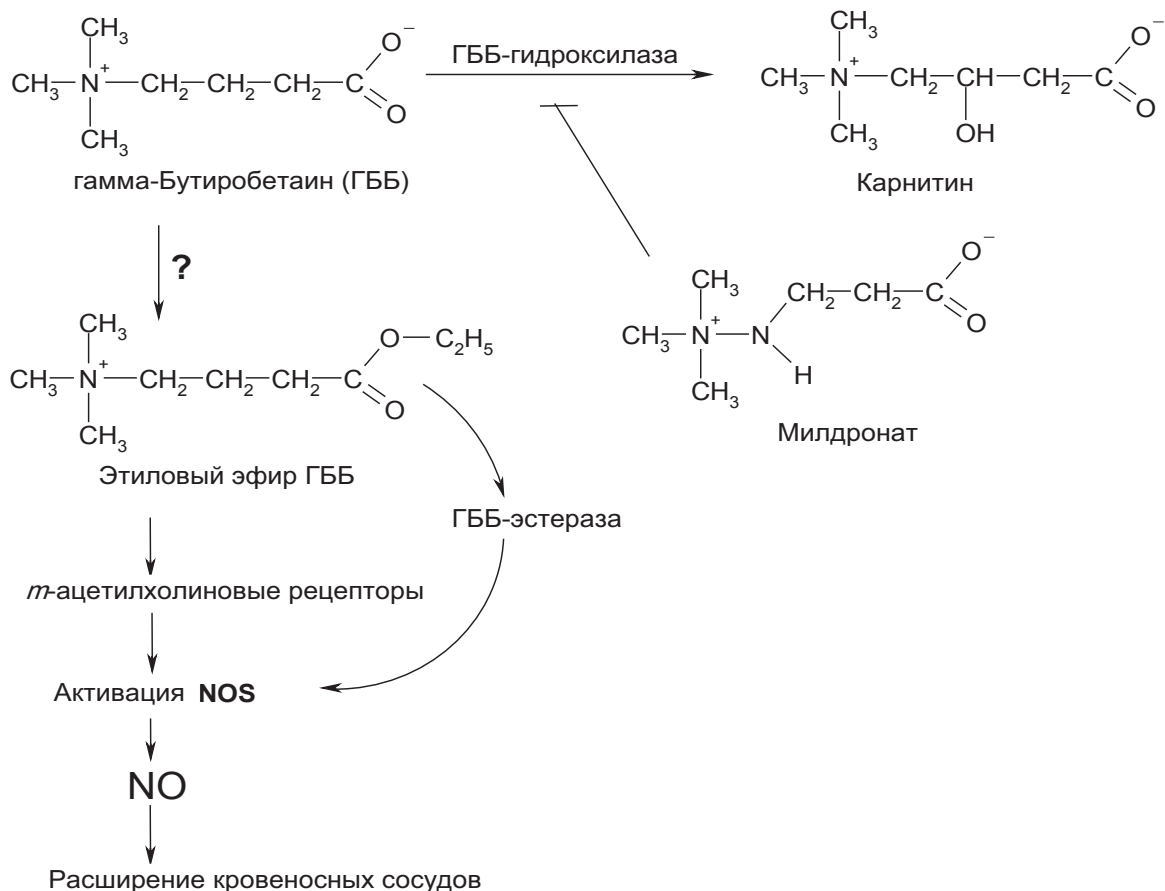
В некоторых случаях быстрые эффекты милдроната усиливались при его одновременном применении вместе с γ -бутиробетаином (ГББ). Эта комбинация предотвращала вазоконстрикцию, вызванную ингибитором синтазы оксида азота (Kalvinsh, Veveris, 1999). Комбинация оказалась более сильным вазорелаксантом, чем ее компоненты в отдельности (Sjakste et al., 2004). Немало и других указаний на возможное участие оксида азота в механизме действия препарата (Kalvinsh, Veveris, 1999; Sjakste et al., 2004; Zvejniece et al., 2010; Al-Rejaie et al., 2009).

Объяснение карнитин-независимых эффектов милдроната, его синергизма с ГББ и связь с оксидом азота дает предложенная И.Я. Калвиншем гипотеза о существовании особой системы переноса сигналов посредством эфиров ГББ и возможном вовлечении этой системы в механизм действия милдроната (Kalvinsh et al., 2006). ГББ легко эстерифицируется, структура сложного эфира ГББ удивительно напоминает структуру ацетилхолина, это соединение обладает холинергической активностью.

Гипотетический механизм «быстрого» действия милдроната можно представить себе следующим образом (Рис 4): 1. Введение милдроната сопровождается увеличением концентрации эфиров ГББ, так как милдронат не позволяет гидроксировать ГББ и его концентрация в плазме крови повышается в несколько раз. Это происходит на подобии того, как повышение концентрации холина способствует образованию ацетилхолина. Даже следовые концентрации эфиров ГББ физиологически высокоактивны и их эффекты развиваются очень быстро. 2. Образующиеся эфиры ГББ связываются со своими специфическими рецепторами и/или с *m*-ацетилхолиновыми рецепторами, но соответствующая ГББ эстераза быстро и

эффективно гидролизует связанные с рецепторами эфиры ГББ подобно ацетилхолинэстеразе. 3. Происходит активация синтетазы оксида азота (NOS) и биосинтеза оксида азота, в том числе и в мозгу. Гидролиз эфиров ГББ запускает передачу сигнала с возможным участием вторичных мессенджеров. Оксид азота вызывает вазорелаксацию, а также участвует в нитрэргической системе передачи нервных импульсов.

Рис. 4. NO-зависимый механизм действия милдроната



Чтобы доказать эту гипотезу, была проведена попытка идентифицировать специфическую ГББ эстеразу. Эстеразная активность в отношении эфиров бетаинов типа ГББ была

обнаружена в сыворотке крови крыс (Orbidane et al., 2002). Оказалось, что частично гидролиз эфиров ГББ в сыворотке крови производится карбоксилэстеразой, ферментом, очищающим плазму крови от токсичных эфиров (Bagdoniene et al., 2009 а, б). Вопрос о существовании специфического фермента ГББ-эстеразы пока остается открытым. Можно было предположить, что эфиры ГББ являются субстратами холинэстераз, так как было доказано, что метиловый эфир ГББ является мощным агонистом м-ацетилхолиновых рецепторов (Dambrova et al., 2004), и молекулярная структура этих соединений в принципе позволяет им связываться с активным центром ацетилхолинэстеразы (Kalvinsh et al., 2006; Sjakste et al., 2005). Канадский ученый Е. А. Хосейн (Hosein) показал, что метиловый эфир гамма-бутиробетаина (Ме-ГББ) обнаруживается в экстрактах мозга крыс, подвергнутых индуцированным конвульсиям. Подкожные инъекции Ме-ГББ у лягушек вызывают продолжительное действие на сердце, по своему характеру напоминающее действие ацетилхолина, т. е. метиловый эфир ГББ, по утверждению А. Е. Хосейна, является равнотоксичным ацетилхолину. (Hosein et al., 1959; Hosein, Proulx, 1960). Использование экзогенно вводимых эфиров ГББ в свое время не нашло широкого применения из-за их очень сильных холинергических эффектов (Абдикалиев и др., 1991; Меерсон и др., 1991).

Также следует иметь в виду, что ГББ, равно как и милдронат, легко проникает через гемато-энцефалический барьер. Из этого следует, что вещества, которые пропускаются через гемато-энцефалический барьер или синтезируются в мозгу, имеют определенную роль в регуляции деятельности ЦНС. В данном случае наиболее вероятно, что наличие ГББ и его эфиров в мозгу связано с регуляцией синтеза оксида азота, так как изменения концентрации оксида азота в мозговых структурах под влиянием милдроната было обнаружено в ходе эксперимента (Sjakste et al., 2004).

Оксид азота оказался самым подходящим кандидатом на роль вторичного мессенджера для передачи сигнала после гидролиза эфиров ГББ. Некоторые указания на роль этой молекулы в механизме действия милдроната упоминались в ряде работ (Kalvinsh, Veveris, 1999; Sjakste et al., 2004; Zvejniece et al., 2010; Al-Rejaie et al., 2009). Ученым удалось уловить небольшое и быстро проходящее увеличение продукции окиси азота в некоторых органах крыс после введения милдроната (Dzintare et al., 2002; Sjakste et al., 2004). Интересно, что по времени (15–30 мин. после введения) этот эффект совпадал с падением давления у некоторых людей, принявших разовую дозу милдроната (Эниня и др., 1991; Sokolovska et al., 2006).

Неожиданный результат был получен при исследовании воздействия милдроната на продукцию оксида азота у крыс с экспериментальной моделью сепсиса. Развитие сепсиса

сопровождалось резким усилением продукции оксида азота в коре головного мозга – в пять раз, и мозжечке – восьмикратно. При этом даже однократное введение милдроната (120 мг/кг) вдвое снижало патологическую перепродукцию радикала. Интересно, что *in vitro* препарат не ингибировал индуцируемую NO синтазу – фермент, продуцирующий NO в условиях сепсиса. По-видимому милдронат способствовал нейтрализации этого вторичного мессенджера (Sjakste et al., 2004a).

Эфиры ГББ оказались эффективными NO-зависимыми вазорелаксантами, а ГББ – слабым вазорелаксантом, однако милдронат усиливал его эффект (Sjakste et al., 2004). Позже появилось сообщение о снижении милдронатом артериального давления у крыс, получавших ингибитор NO-синтаз (Покровский и др., 2009). Ни милдронат, ни ГББ, ни эфиры последнего не взаимодействуют непосредственно с синтазами оксид азота, поэтому возможно только опосредованное рецепторами действие. Во всяком случае, при введении милдроната в крови больных обнаруживаются повышенные концентрации продуктов окисления оксида азота (Shabalin et al., 2006).

Остается непроверенной до конца еще одна возможность, что милдронат как аза-аналог ГББ, и его сложные эфиры также оказывают ацетилхолинподобное действие. Следовательно, не исключается возможность, что наряду с ГББ, милдронат сам эстерифицируется и вызывает прямое влияние на передачу сигнала гипотетической ГББ-эргической системой. Принимая во внимание, что множественные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о положительном влиянии милдроната на разные функции мозга, зависящие от холинергических механизмов (см. далее), это гипотетическая возможность воздействия препарата на нейротрансмиссивные процессы или его холиномиметические эффекты в нервной системе является весьма вероятной.

Также невыясненной до конца остается и роль милдроната на продукцию оксида азота в мозгу – в норме и при различных паталогиях, так как помимо церебральной или нейрональной NO-синтазы, за генерацию этого радикала отвечают и эндотелиальная NO-синтаза и индуцируемая в макрофагах NO-синтаза. Предварительные исследования свидетельствуют о том, что введение милдроната может оказывать различные воздействие на разные типы этих ферментов и, возможно, может рассматриваться как модулятор их активности, способствующий поддержанию гомеостаза.

5. Влияние милдроната на липидный обмен и торможение атеросклероза

Как было указано выше, патогенез таких важных факторов риска цереброваскулярных заболеваний как атеросклероз и диабет связан с дисфункцией метаболизма оксида азота, а одним из основных механизмов действия милдроната является именно NO-зависимый.

Эниня с соавторами (1991) выявила корригирующие изменения показателей липидного обмена после курсового лечения милдронатом в небольших дозах (до 30 дней, 5 – 14 дней 5 мл внутривенного, затем – перорально по 0,5 г) у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения атеросклеротического генеза.

Эти наблюдения подтверждает и дополняет исследование Савченко и Захарова (2007), в цели которого входило определение клинической эффективности и безопасности применения милдроната в комбинации с базисной терапией при лечении дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатии. Исследованием показателей жирового обмена в крови была доказана высокая антилипидная активность милдроната в суточной дозе 1 г в течение 6 недель. В обеих группах выявлено снижение индекса атерогенности, уровня липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, возросло содержание липопротеидов высокой плотности.

Положительные эффекты милдроната на липидный и углеводный обмен отмечены в ряде клинических исследований при сердечно-сосудистых заболеваниях и диабете, не включенные в данном обзоре.

Убедительные данные, подтверждавшие антиатеросклеротическое действие милдроната, получены в эксперименте (Vilskersts et al., 2009). Было установлено, что длительное курсовое введение препарата (100 мг/кг, 4 месяца) уменьшало размер и количество атеросклеротических бляшек по всей длине и в основании аорты у подверженных быстрому развитию атеросклероза мышей apoE/LDLR^{-/-}.

Таким образом, полученные данные открывают еще одну перспективу применения милдроната в качестве профилактического средства нарушений мозгового кровообращения.

6. Действие милдроната на нейронный метаболизм и предупреждение гибели нейронов

Механизмы патогенеза заболеваний нервной системы комплексные и комбинированные, и клинические проявления определяются патогенезом, локализацией и характером развития патологии. Часть неврологических заболеваний протекает проходящей дисфункцией (например, эпилептические приступы), однако в большинстве случаев часть задействованных нейронов гибнет по типу некроза или апоптоза. Несмотря на характер заболевания, нейробиологические механизмы клеточной смерти во многих смыслах схожи на клеточном и системном уровне, что обуславливает надежду и попытки найти молекулы, которые действовали бы при различных патологических состояниях.

Важные механизмы повреждения нервной клетки при разных патологиях связаны со свободными радикалами и оксидативным стрессом, что вызывает высвобождение реактивных форм кислорода (РФК) и каскаду патологических процессов в клетке, приводящих к изменениям ДНК, потенциала мембраны и протеолиза. Другой основной механизм реализуется нарушением ионного гомеостаза, массивным поступлением Ca^{2+} в клетку, высвобождением глутамата, что активизирует ряд клеточных энзимов и клетка гибнет; этот процесс называют эксцитотоксикозом. В остром периоде нарушений кровоснабжения мозга ишемический каскад представляет комплексные процессы в виде нарушения ионного баланса, активации ферментов, свободных радикалов и оксидативного стресса, а реперфузия (также реканализация) влечет за собой усиление воспалительной реакции и производства РФК. Хроническая фаза инсульта через несколько месяцев характеризуется заживлением и регенерацией, что является адаптивным механизмом в случае болезней – нейропластичностью.

Еще одним существенным механизмом заболеваний, особенно хронических и нейродегенеративных, представляется образование патологических протеинов и их накопление в клетке – протеинопатии, в развитии которых задействованы и генетические факторы.

В течение последних лет накоплены данные и доказательства об участии милдроната в процессах нейропротекции (предотвращение гибели нервных клеток в условиях воздействия вредных факторов или болезни) и нейропластичности (выздоровление, уменьшение или исчезновение признаков заболевания, восстановление или уменьшение последствий утраченных функций).

Об эффекте защитного действия милдроната против свободных радикалов получены

экспериментальные данные о том, что милдронат предотвращает накопление продуктов перекисного окисления липидов в мозгу крыс при адаптации к высоте (Вишневский и др., 2011).

Антиоксидантная активность милдроната при остром ишемическом инсульте была доказана Винничук и др., (2006) - лечение милдронатом (500 мг на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в течение 10 суток, а затем перорально 500 мг/сутки, курс лечения 3 недели) вызывала положительные изменения в системе перекисного окисления липидов, повышала активность системы антиоксидантной защиты.

Максимова и Федорова (2008) провели исследование клинической эффективности милдроната у больных ишемическим инсультом с оценкой его влияния на динамику неврологического дефицита и состояние процессов перекисного окисления липидов. Милдронат вводили внутривенно капельно в суточной дозе 500 мг в 250 мл физиологического раствора однократно утром. Продолжительность курса лечения составляла 14 дней. По мнению авторов исследования, клиническая эффективность милдроната сопряжена с уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов и увеличением активности эндогенных антиоксидантов.

В продолжение выше цитированного исследования в том же учреждении (Максимова и др., 2009) было проведено развернутое исследование клинической эффективности и антиоксидантной активности милдроната. В исследование были включены 60 больных в возрасте от 42 до 75 лет с ишемическим инсультом в каротидной системе в течение первых 48 часов 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. Все больные получали базисную антиагрегантную, антигипертензивную, кардиальную и антидиабетическую терапию. В период курса лечения исключалась терапия вазоактивными, ноотропными и психотропными препаратами. В течение первых 20 дней ишемического инсульта назначались ежедневные внутривенные инфузии милдроната в дозе 1000 мг (10 мл 10% раствора на 250 мл физиологического раствора) или реополиглюкина по 400 мл. Затем милдронат назначался по 1000 мг (по 2 капсулы дважды в день) в течение 8 недель. Авторы пришли к заключению, что милдронат оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических нарушений у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития, уменьшая ее. Биохимической основой терапевтического действия милдроната по мнению авторов исследования является именно его антиоксидантная активность: милдронат существенно умень-

шает окислительное повреждение липопротеиновых структур, восстанавливает активность эндогенной антиоксидантной системы.

Подтвердились данные об антиоксидантном действии милдроната также при лечении дисциркуляторной энцефалопатии, которое реализуется путем повышения эндогенного антиоксидантного статуса организма - под воздействием милдроната (500 мг ежедневно) повышалась резистентность липопротеинов сыворотки крови к перекисному окислению и значимое снижение уровня гидроперекисей липидов (Суслина, Федорова, 2007)

Помимо вышеизложенных механизмов имеется ряд экспериментальных и клинических работ и публикаций, посвященных эффектам милдроната на клеточном уровне - на митохондрии, утилизацию АТФ, захват глюкозы и другие.

У подверженных стрессу здоровых мышей и крыс милдронат оказывал некоторое влияние и на симпато-адреналовую систему, способствуя аккумуляции катехоламинов в мозгу и надпочечниках. Милдронат оказывал воздействие также и на индуцированные стрессом соматические сдвиги (Germane, Berzina, 1991).

В экспериментах *in vitro* было показано также, что милдронат увеличивает включение 3Н-уридина в нейронах, что, возможно, связано с повышением общей РНК-полимеразной активностью в нейронах (Sjakste et al., 1992).

Благоприятное действие милдроната на ишемизированную ткань головного мозга может осуществляться и путем потенцирования действия инсулина (Lierpins et al, 2008,б), так как инсулин и инсулиноподобный фактор роста играют важную роль в регуляции нормальных функций нейронов и их метаболизма (Plum et al., 2005; Rafalski, Brunet, 2011), а также когнитивных функций ЦНС (Barrou et al., 2008).

Недавно было установлено, что милдронат способен купировать нейротоксическое действие ряда препаратов ксенобиотиков, в частности противовирусных средств, используемых для лечения СПИДа. Так, было показано, что препарат смягчает воспалительные и нейродегенеративные процессы в головном мозге мышей, вызванные введением азидотимидина (Purpure et al., 2010а). Милдронат предотвращает также повреждения ЦНС эфавиреном (Purpure et al, 2010b) и повреждения периферических нервов, вызванные ставудином и формалином (Purpure et al, 2010с). При этом было показано, что защитное действие милдроната от повреждающего действия ксенобиотиков вероятнее всего основано на предотвращении повреждений митохондрий, так как в изолированных митохондриях сердца крысы милдронат предотвращал повреждение митохондриального комплекса I азидотимидином (Purpure et al., 2008; Рис. 5). Эта установленная способность милдроната предотвращать повреждения ми-

тоохондрий может играть важнейшую роль в поддержании метаболизма нейронов в разных патологических условиях, в том числе ишемии (Purpura et al., 2008).

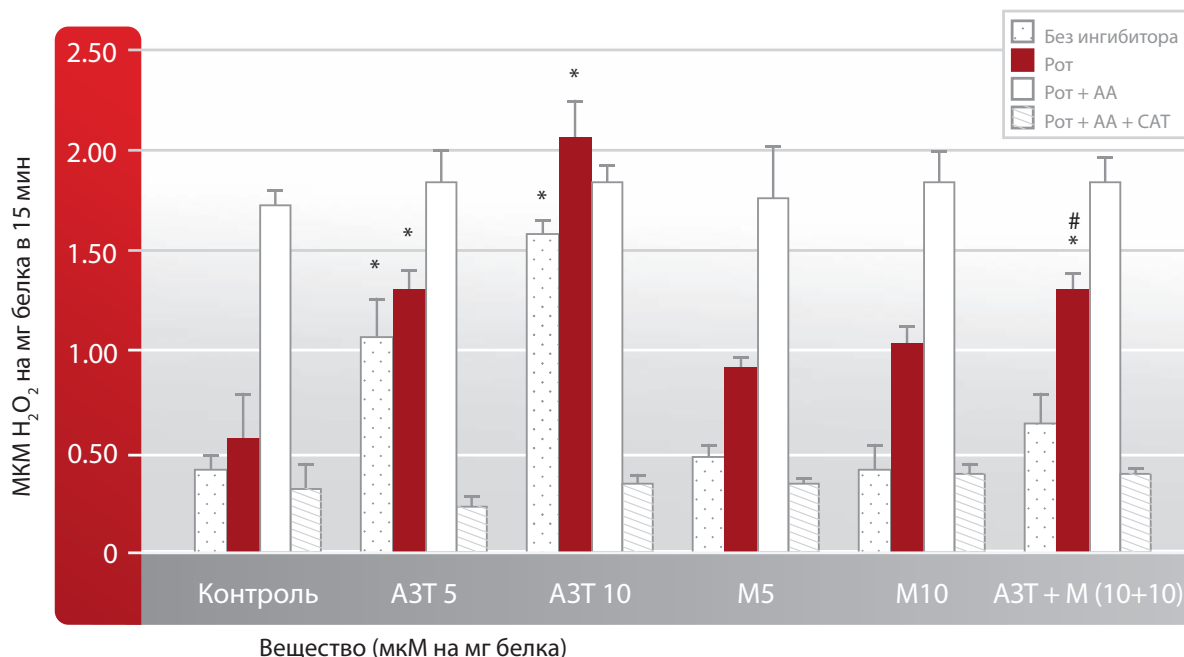


Рис. 5. Эффекты азидотимидина (АЗТ), милдроната (М) и их композиции на продукцию перекиси водорода в митохондриях печени (Purpura et al., 2008).

Митохондрии инкубировали с глутаматом и малатом в качестве дыхательных субстратов без ингибиторов, с 2 мкМ ротенона (Rot), ротенон и антимицин (10 мкМ; Rot+AA) и ротенон, антимицин и 543 ед на мл каталазы (Rot+AA+CAT). * $p < 0,05$ к контролю; # $p < 0,05$ к группе АЗТ.

Имеются данные о действии препарата на клеточную пролиферацию, матричную активность генома, репликацию и репарацию ДНК (Sjakste and Kalvins, 2006; Sjakste et al., 2005).

Особое внимание заслуживают последние данные, согласно которым милдронат способен нормализовать экспрессию белков, задействованных в процессах нейродегенерации, воспаления и апоптоза (Klusa et al., 2010; Isajevs et al., 2011). Это создает перспективу возможного использования милдроната при лечении ранних стадий нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона. Важность этих экспериментальных исследований и в том, что впервые доказаны эффекты на дофаминергические нейроны.

Было показано, что милдронат нормализует экспрессию вовлеченных в патогенез паркинсонизма белков при моделировании этой болезни на крысах. К ним относятся тирозин-гидроксилаза (фермент, обеспечивающий начальный этап биосинтеза нескольких нейротрансмиттеров), убиквитин (пептид, регулирующий протеасомную деградацию белков), маркер клеток-предшественников Notch-3, маркер клеток микроглии IBA-1, маркер астроцитов GFAP, фибриллярный кислый белок глии и индуцибельная NO-синтаза (iNOS). Было показано также, что в полосатом теле милдронат предотвращает потерю тирозин-гидроксилазы, стимулирует экспрессию Notch-3, снижает экспрессию убиквитина, GFAP и iNOS (Klusa et al., 2010; Рис. 6.).

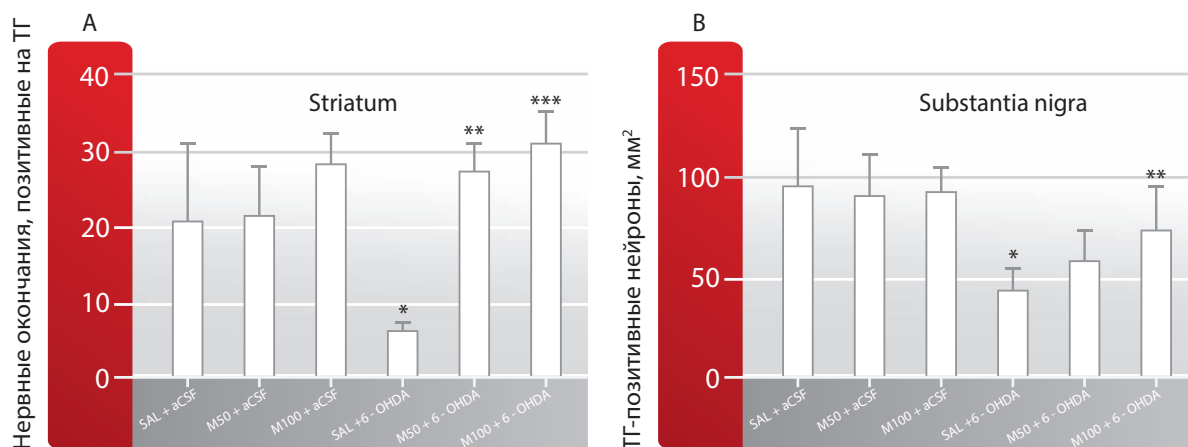


Рис. 6. Защитное действие милдроната на продуцирующие дофамин клетки в черном веществе и полосатом теле (Klusa et al., 2010)

Повреждение клеток оценивалось по экспрессии маркера тирозин-гидроксилазы. SAL – физиологический раствор; aCSF – искусственная спинномозговая жидкость; М - милдронат; 6 – OHDA – 6 – гидроксидофамин.

В модели болезни Паркинсона на крысах, вызываемой введением 6-гидроксидофамина, наблюдается также снижение экспрессии белка теплового шока Hsp70 и полученного из глии фактора роста нервов (GDNF) в полосатом теле и снижение экспрессии нервной молекулы клеточной адгезии (NCAM) в черном веществе. Предварительный курс милдроната (50 мг/кг, 2 недели) предотвращал отклонения в экспрессии этих белков (Isajevs et al., 2011).

В целом результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что

милдронат наряду с его известными положительными эффектами на сердечно-сосудистую систему оказывает прямое влияние на биохимические и физиологические процессы в мозгу, которые, вероятнее всего, не связаны непосредственно с влиянием милдроната на уровень карнитина в организме. Цитопротективное действие милдроната на ряде повреждающих клетки мозга факторы, такие как введение нейротоксинов или нейротоксических лекарств или сепсиса заслуживают самое пристальное внимание, так как открывают ранее не осознанные перспективы применения милдроната при профилактике и лечении как цереброваскулярных, так и нейродегенеративных заболеваний и токсических влияний ксенобиотиков на нервную систему.

7. Эффективность милдроната в коррекции нарушений функций головного мозга и лечении цереброваскулярных заболеваний

Накоплено множество публикаций о клинических результатах лечения больных милдронатом, большинство из них посвящены цереброваскулярной патологии. В предыдущих главах, разъясняющих механизмы действия препарата, упомянута часть из них. Большинство клинических, а также экспериментальных исследований в целом доказывают нейропластические свойства милдроната, способствующие выздоровлению, уменьшению или исчезновению признаков поражения, восстановлению или уменьшению последствий утраченных функций. Это уникальное биологическое свойство головного мозга – способность изменить нейроны, организовывать их связи (сплетения, взаимодействия) или функции путем приобретения нового опыта (осваивая новые навыки, обучаясь), что является адаптивным механизмом в случае болезней и вредных воздействий. Однако ряд клинических работ и экспериментов доказывает и нейропротективное действие милдроната – предотвращение гибели нервных клеток в условиях воздействия вредных факторов или болезни.

Таким образом, милдронат имеет уникальную способность действовать на разных этапах болезней – предотвращая патологию и способствуя восстановлению. Это имеет огромное значение, так как в клинических условиях, особенно при острых нарушениях мозгового кровообращения, мы встречаемся уже с результатом болезни – клинической картиной инсульта или другой патологией, а время на протекцию уже потеряно.

Уже ранее предполагалось, что наблюдаемая в экспериментах стимуляция регенерации тканей милдронатом должна способствовать восстановлению поврежденных инсультом

тканей головного мозга (Logai et al., 1989; Pcheliakov, Arnautova, 1987). Возможно, что милдронат способствует и восстановлению гематоэнцефалического барьера, который повреждается при патологиях головного мозга (Abbott et al., 2006).

В ходе доклинического исследования безопасности милдроната Германе (1991) изучила влияние милдроната на различные поведенческие реакции здоровых мышей и крыс. При этом было установлено, что милдронат несколько увеличивал вертикальную, горизонтальную и исследовательскую активность животных, способствовал их толерантности к гипоксии и продолжительному принудительному плаванию. У подверженных стрессу животных милдронат оказывал некоторое влияние и на симпато-адреналовую систему, способствуя аккумуляции катехоламинов в мозгу и надпочечниках. Милдронат также оказывал воздействие на индуцированные стрессом соматические сдвиги (Germane, Berzina, 1991).

У крыс после экспериментального инсульта, вызванного окклюзией среднемозговой артерии, милдронат в дозе 200 мг/кг оказывал благоприятное действие на восстановление локомоторных и когнитивных функций. Было показано, что введение препарата способствует восстановлению этих показателей, в то время как в контрольной группе положительной динамики не наблюдалось (Рис. 7). Интересно, что при лечении милдронатом наблюдалось и снижение концентрации карнитина и повышении концентрации ГББ в мозжечке (Svalbe et al., 2011). Это наблюдение свидетельствует о том, что ГББ и карнитин в мозгу играет определенную, пока еще не известную роль.



Рис. 7. Эффект хронического введения милдроната в дозах 100 и 200 мг/кг на восстановление реакций размещения задней и передней конечности после экспериментального инсульта у крыс (Svalbe et al., 2011). Оценка реакции – в баллах по результатам размещения конечностей на сенсорные стимулы „Ложная операция” – оперированные крысы без окклюзии сосуда; „Контроль” – крысы с экспериментальным инсультом, получавшие лечение физиологическим раствором; „М” – крысы с экспериментальным инсультом, получавшие милдронат 200 мг/кг в дозе 100 мг/кг (M100) или 200 мг/кг (M200)
a – $p < 0,05$ между ложно оперированными и

получавшими физиологический раствор животными;

б – $p < 0,05$ по сравнению с получавшими физиологический раствор животными;

в – $p < 0,05$ по сравнению с третьим днем после инсульта в соответствующей группе

Клиническая эффективность милдроната для лечения ишемического инсульта была показана в уже выше упомянутых исследованиях Винничук (1991), Энины (1991), Сальникова (2002), Винничук и др., (2006), Дзяк и Голик (2003).

Латвийские неврологи в 1999 году отметили особую эффективность препарата для улучшения качества жизни и восстановление функций ЦНС больных, проходящих реабилитацию после инсультов, черепно-мозговых травм и инфекций головного мозга. (Vetra, et al., 1999). Милдронат в дозе 1 г в сутки перорально в течение 4 недель улучшал показатели самообслуживания и мобильности, общую оценку функциональной самостоятельности, статистически достоверно уменьшались показатели повреждения черепно-мозговых нервов.

Эти наблюдения подтверждают и дополняют исследование Савченко и Захарова (2007), определившее клиническую эффективность и безопасность применения милдроната в комбинации с базисной терапией при лечении дисциркуляторной и посттравматической энцефалопатии. Был обследован 21 пациент после ушиба средней и тяжелой степени конвекситальных отделов головного мозга и 22 пациента после острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в системе средних мозговых артерий. Пациенты дважды в день получали милдронат по 0,5 г внутрь в течение 6 недель. При этом было установлено, что милдронат положительно влияет на ряд показателей качества жизни - прежде всего на мобильность, способность к самообслуживанию и бытовую активность. На снижение реактивной воспалительной реакции и эндогенной интоксикации у обследованных указывало понижение содержания циркулирующих иммунных комплексов и молекул средней молекулярной массы после лечения. Дополнительно к этому наблюдалось липолитическое и детоксикационное действие препарата. У ряда пациентов милдронат уменьшает индекс периферического сопротивления в средней мозговой артерии на стороне поражения, что обеспечивает улучшение микроциркуляции в ишемизированных участках мозга. В целом авторы пришли к заключению, что 6-недельный курс милдроната хотя и не оказывает влияния на трофические преобразования поврежденного мозга, но существенно воздействует на снижение степени неврологического дефицита (шкалы Карновского и Оргогозо, Рис. 8), астенические состояния и дисфорию, когнитивные функции (внимание, память), качество жизни (мобильность, самообслуживание, бытовая активность).

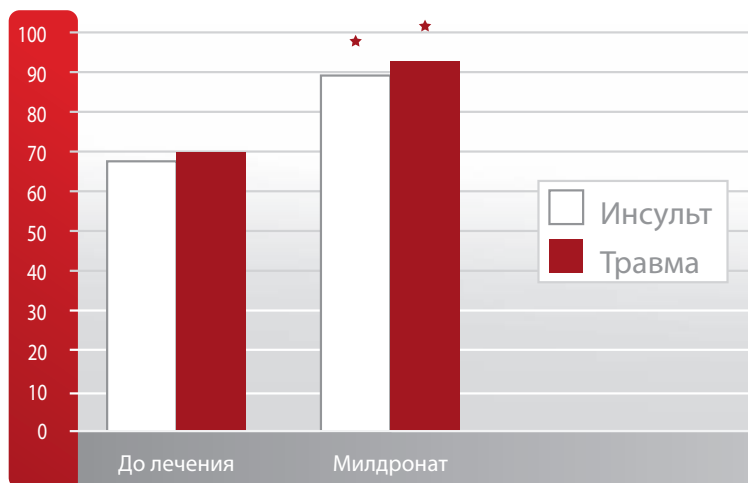


Рис. 8. Динамика неврологического дефицита по шкале Оргогозо у больных энцефалопатией различного генеза в процессе лечения милдронатом (по Савченко и Захаровой (2007).

Результаты на оси ординат – в баллах шкалы Оргогозо, максимальное количество баллов 100

«Инсульт» – больные 1,5-3,5 лет после перенесенных нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу «Травма» – больные 1,5-3,5 лет после перенесенных ушибов конвексимальных отделов головного мозга средней и тяжелой степени

«До лечения» - больные после ишемического инсульта или травм до лечения

«Милдронат» - пациенты дважды в день принимавшие милдронат по 0,5 г внутрь в течение 6 нед.

Пятиконечной звездочкой обозначены статистически значимые результаты по сравнению с состоянием до начала лечения.

Исследование клинической эффективности милдроната Максимовой и Федоровой (2008) у больных ишемическим инсультом с оценкой его влияния на динамику неврологического дефицита, нейропсихологических симптомов и состояние процессов перекисного окисления липидов показало, что лечение (внутривенно капельно в суточной дозе 500 мг в 250 мл физиологического раствора однократно утром, 14 дней) этим препаратом улучшало, прежде всего, общую активность, внимание; у больных заметно возростала положительная окраска эмоциональных переживаний, увеличивались темп выполнения заданий, переключаемость, улучшалась память. Эти функции восстанавливались, очевидно, в связи с общим улучшением нейродинамического фона. Меньшей динамике подвергались очаговые

неврологические нарушения, которые были обусловлены ишемическим повреждением ткани мозга, хотя в ряде случаев восстановление утраченных функций было достаточно заметным и значительным. В первую очередь это касалось негрубых двигательных нарушений, дизартрии и моторной афазии. Результаты нейропсихологического исследования также свидетельствуют об улучшении собственно интеллектуально-мнестических функций, а именно оперативной памяти и внимания (Рис. 9). Обобщение полученных данных позволяет определить перечень нарушений, при которых наиболее эффективен милдронат.

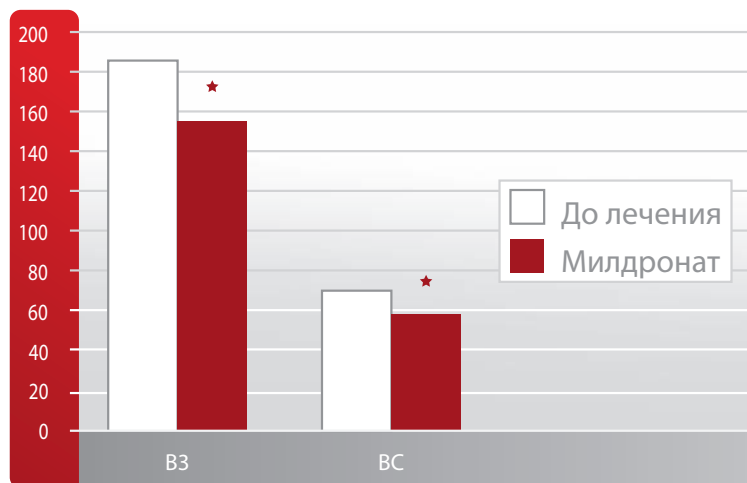


Рис. 9. Влияние милдроната на динамику психических процессов у больных, перенесших инсульт (по Максимовой и Федоровой, 2008).

ВЗ – время запоминания 10 слов, секунды;

ВС – время выполнения серийного счета «100 – 7».

«До лечения» – больные, перенесшие ишемический инсульт до лечения;

«Милдронат» – результаты после лечения. Препарат вводили внутривенно капельно в суточной дозе 500 мг

Пятиконечной звездочкой обозначены статистически значимые результаты по сравнению с состоянием до начала лечения.

В продолжение выше цитированного исследования в том же учреждении (Максимова и др., 2009) было проведено развернутое исследование клинической эффективности и антиоксидантной активности милдроната, примененного в большей дозе и в равнении

реополиглюкином. В исследование были включены 60 больных в возрасте от 42 до 75 лет с ишемическим инсультом в каротидной системе в течение первых 48 часов от момента появления неврологических симптомов. Группа активного лечения (милдронат) составила 30 больных, контрольная группа (реополиглюкин) – 30. Все больные получали базисную антиагрегантную, антигипертензивную, кардиальную и антидиабетическую терапию, а терапия вазоактивными, ноотропными и психотропными препаратами исключалась. В течение первых 20 дней ишемического инсульта назначались ежедневные внутривенные инфузии милдроната в дозе 1000 мг (10 мл 10% раствора на 250 мл физиологического раствора) или реополиглюкина по 400 мл. Затем милдронат назначался по 1000 мг (по 2 капсулы дважды в день) в течение 8 недель. Авторы пришли к заключению, что милдронат в дозе 1000 мг в течение 20 дней оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических нарушений у больных с ишемическим инсультом в остром периоде его развития, уменьшая ее. Парентеральный прием милдроната в суточной дозе 1000 мг в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта способствует повышению общей активности, внимания; у больных увеличивается темп выполнения заданий, переключаемость, улучшается память. Меньшей динамике в этот период подвергаются очаговые неврологические нарушения, которые обусловлены ишемическим повреждением ткани мозга, хотя в ряде случаев восстановление утраченных функций - двигательных нарушений, дизартрии и моторной афазии, было достаточно заметным и значительным. Данные нейропсихологического исследования также свидетельствуют об улучшении когнитивных функций, а именно оперативной памяти и внимания.

Целый ряд работ подтверждают клиническую эффективность милдроната при хронических формах нарушений мозгового кровообращения, которые протекают по типу нейродегенеративной сосудистой деменции с вовлечением в патогенезе ионного дисбаланса и экзоцитоза, оксидативного стресса, экспрессию патологических протеинов, нарушений холинергической нейротрансмиссии и других механизмов.

В исследовании Абеуова и соавторов (2004) в центре внимания была возможность улучшить высшие функции ЦНС нарушенные вследствие дисциркуляторной энцефалопатии. Внутривенное введение 250 мг препарата дважды в день снизило частоту головных болей, уменьшило тошноту, вестибулярные нарушения. Кроме того, у больных улучшилась память, внимание, уменьшилась истощаемость и увеличилась подвижность нервных процессов.

Милдронат оказался эффективным при лечении дисциркуляторной энцефалопатии, осложненной инсулин-независимым сахарным диабетом (Суслина и др., 2005). Проведенная позже оценка клинической и антиоксидантной эффективности милдроната у больных дис-

циркуляторной энцефалопатией (ДЭ) выявила, что у большинства больных ДЭ II на фоне лечения милдронатом (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) произошло улучшение со стороны как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики, причем наиболее четкую динамику претерпели кохлеовестибулярный, астеноневротический и цефалгический синдромы заболевания.

Выявлено положительное влияние милдроната на когнитивные функции больных ДЭ по данным нейропсихологического исследования, что дает основание сделать вывод о нейротрофическом, или, иными словами, нейропластическом действии препарата (Рис. 10). По мнению авторов (Суслина, Федорова, 2007), милдронат может быть рекомендован к применению в комплексной терапии больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

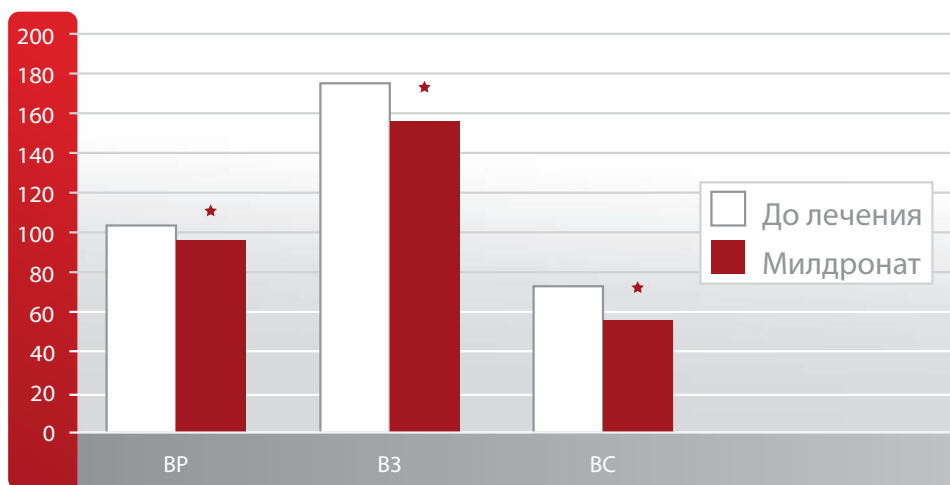


Рис. 10. Влияние милдроната на динамику психических процессов (по Суслиной и др., 2007).

BP – общее время задания, десятки секунд;

B3 – время запоминания 10 слов, секунды;

BC – время выполнения серийного счета «100 – 7».

«До лечения» - больные дисциркуляторной энцефалопатией до лечения;

«Милдронат» - после ежедневного введения препарата в течение 20 дней внутривенно капельно в дозе 5 мл 10% раствора (т.е. 500 мг) в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

Пятиконечной звездочкой обозначены статистически значимые результаты по сравнению с состоянием до начала лечения.

С целью оценить эффективность и безопасность милдроната при хронической цереброваскулярной недостаточности в исследование Белокопытовой и др. (2007) были вовлечено 60 пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии в возрасте $61 \pm 2,3$ года. 40 пациентам основной группы в дополнение к общепринятому лечению вводился 10%-й раствор милдроната внутривенно струйно по 5 мл ежедневно в течение 10 дней, затем – перорально по 250 мг 3 раза в день в течение 20 дней. В результате в этой группе головная боль уменьшилась у 50% пациентов, головокружение – у 60%, в 90% наблюдений отмечалось повышение физической и умственной работоспособности, у 45% больных, проходивших лечение милдронатом, наблюдалась нормализация сна и тревожность уменьшилась у 10% больных. В группе сравнения не получавшей милдронат, уменьшение головной боли и головокружения отметили 50% пациентов, повышение умственной и физической работоспособности – 10%, уменьшение тревожности – 10%. У 30% пациентов основной группы и у 20% из группы сравнения уменьшилась выраженность вестибулоатактического синдрома. Таким образом, были установлены достоверные различия между основной группой и группой сравнения по динамике цефалгического, вестибулоатактического, астенического и диссомнического синдромов ($p=0,05$). При нейропсихологическом исследовании обнаружены достоверные различия между основной и контрольной группой по динамике показателей следующих тестов: реципрокная координация, тест «10 слов», тест рисования часов, графомоторная проба. Результат лечения в основной группе был оценен как улучшение в 80% случаев, как отсутствие эффекта – в 20% наблюдений. В группе контроля – улучшение зафиксировано у 50%, отсутствие эффекта – у 50% больных.

В работе Дамулина и др. (2006, а) было приведено исследование влияния милдроната на когнитивные функции, применяя батарею общепризнанных нейропсихологических тестов и электрофизиологические параметры (когнитивного вызванного потенциала P300) у пожилых пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью (дисциркуляторной энцефалопатией). Для регистрации P300 использовали запись электроэнцефалографической волны после предъявленной серии вербальных и невербальных зрительных стимулов, среди которых исследуемый выделял целевой и нажимал кнопку аппарата. При выделении значимого стимула появляется дополнительная волна, за P300 максимальный позитивный компонент с латентностью >300 мсек. Выявлено, 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 положитель-

ное влияние на параметры когнитивного вызванного потенциала P300 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 (Рис. 11).

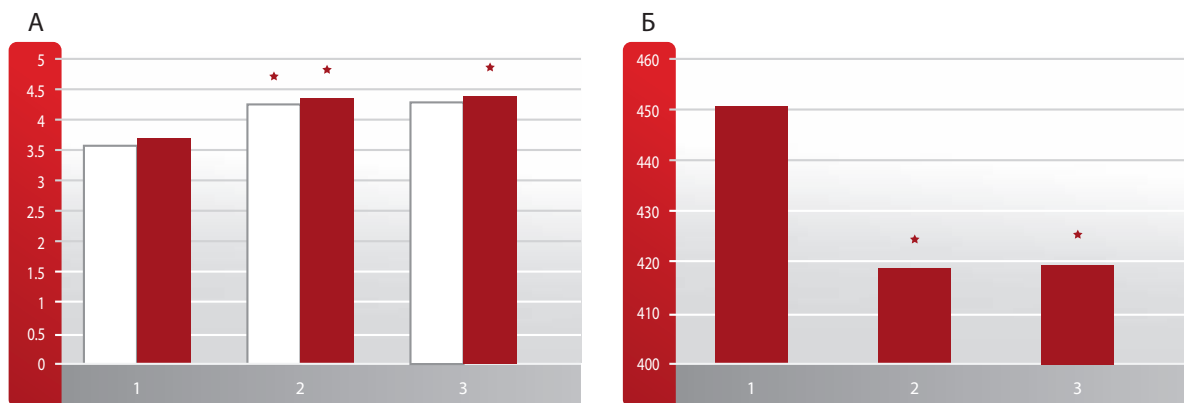


Рис. 11. Обобщение результатов Дамулина и др., (2006) исследования когнитивного вызванного потенциала P300

А – Изменения амплитуды (мкВ) КВП P300 на фоне терапии милдронатом.

Теменное отведение.

Белые столбики – вербальная стимуляция, черные - невербальная.

Б – Изменение латентного периода (в мс) КВП P 300 на фоне терапии милдронатом в лобных отведениях при вербальной стимуляции

1 – исходный уровень; 2 – 45 дней терапии; 3 – 90 дней терапии.

Звездочкой обозначены статистически значимые результаты по сравнению с состоянием до начала лечения.

Проведенное этими же авторами (Дамулин и др., 2006, б) исследование влияния милдроната на двигательные расстройства методами функциональной шкалы Тинетти и объективной оценкой с помощью стабิโลграфии при дисциркуляторной энцефалопатии выявило положительное влияние милдроната у пациентов на двигательные функции, что связано с улучшением нейродинамических процессов (Рис. 12). В результате улучшается взаимодей-

ствии различных уровней системы поддержания равновесия и ходьбы (кортико-субкортикально-стволовых). Увеличение дозы милдроната до 1000 мг/сут приводит к улучшению устойчивости и ходьбы, возможно, за счет усиления нейропротекторного действия препарата. Более значительный положительный эффект от увеличения дозы препарата получен у пациентов с инсультом в анамнезе. Можно предположить, что улучшение церебрального метаболизма за счет увеличения дозы милдроната способствует более значительному восстановлению имеющихся постуральных нарушений, таким образом, оказывая нейропластическое влияние.

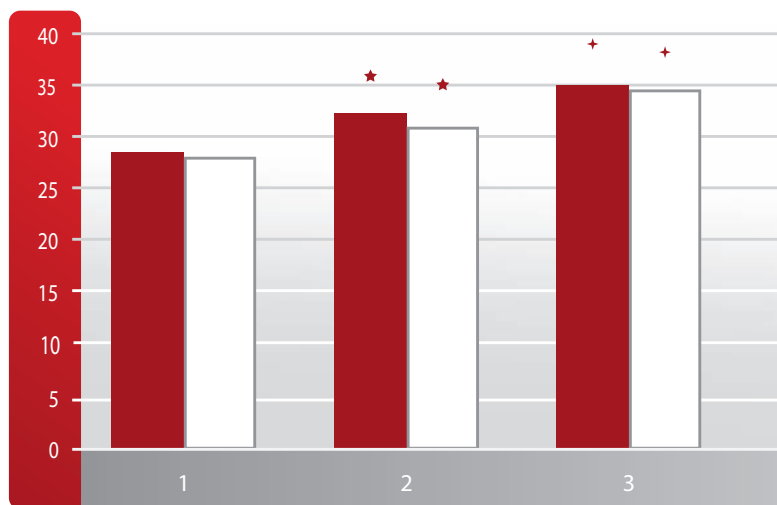


Рис 12. Обобщение результатов Дамулина и др., (2006, а) по исследованию статического равновесия и походки у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по шкале Тинетти.

Ось ординат - общий балл по шкале Тинетти.

Черные столбики – больные без инсульта, белые – больные после инсульта.

1 – исходный уровень; 2 – после 45 дней терапии; 3 – после 90 дней терапии.

Пятиконечной звездочкой обозначены статистически значимые результаты по сравнению с состоянием до начала лечения, четырехконечной – по сравнению между состоянием на 45-й и 90-й день терапии; 2 и 3 группами.

Недавно Стаценко и соавторы провели исследование влияния непрерывной и курсовой терапии милдронатом в суточной дозе 500 мг в сутки на показатели когнитивной функции

у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и когнитивным дефицитом. В открытое рандомизированное, контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах (непрерывный прием на протяжении 52 недель, курсовая терапия – два трехмесячных курса в течение года) было включено 180 пожилых больных с артериальной гипертензией и когнитивным дефицитом. Для нейropsychологического тестирования использовались следующие тесты: тест MMSE, 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. Курсовая терапия милдронатом оказалась эффективной по шкалам астении и тревоги (Стаценко и др., 2010; Недогода, Стаценко, 2010).

По утверждению Бурчинского (Бурчинский, 2010) именно терапия милдронатом позволяет реализовать стратегию патогенетически обоснованной нейрометаболической фармакотерапии в ангионеврологии.

8. Лечебные эффекты милдроната при заболеваниях периферической нервной системы, антиконвульсивный эффект и влияние на постстрессовое состояние и алкоголизм

Милдронат предотвращает повреждения периферических нервов, вызванные ставудином и формалином (Purpure et al, 2010, c).

Милдронат оказался весьма эффективным и против периферической невропатии при экспериментальном, индуцированном стрептозотоцином, диабете (Соколовска и др., 2011). Милдронат вводили внутривентриально в течение 6 недель в дозе 100 мг/кг, оценивали болевой порог алгезиметром как симптом невропатии. Милдронат полностью предотвратил развитие невропатии и коррегировал метаболические показатели индуцированного диабета у животных.

Препарат оказал также выраженную клиническую эффективность при лечении диабетической периферической сенсомоторной невропатии (Statsenko et al., 2008 a, b). При ежедневном введении милдроната 1 г/сутки в дополнение к основному лечению в комплексе с альфа-липоевой кислотой и противодиабетической терапией больным с сахарным

диабетом 2-го типа установлено достоверное положительное влияние на клиническое состояния больных, что проявлялось по шкалам нейропатического симптомного счета (для оценки выраженности субъективных симптомов) и нейропатического дисфункционального счета (выраженность объективных симптомов) (Рис.13). Назначение милдроната привело к улучшению электрофизиологических свойств нервов (скорость возбуждения по моторным волокнам увеличилась на 37,8%, по сенсорным – в пять раз), оптимизации потребления кислорода, снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов и активизации ферментов, защищающих от радикалов. В контрольной группе, не получавшей милдронат, лечение было менее успешным (Statsenko et al., 2008 б).

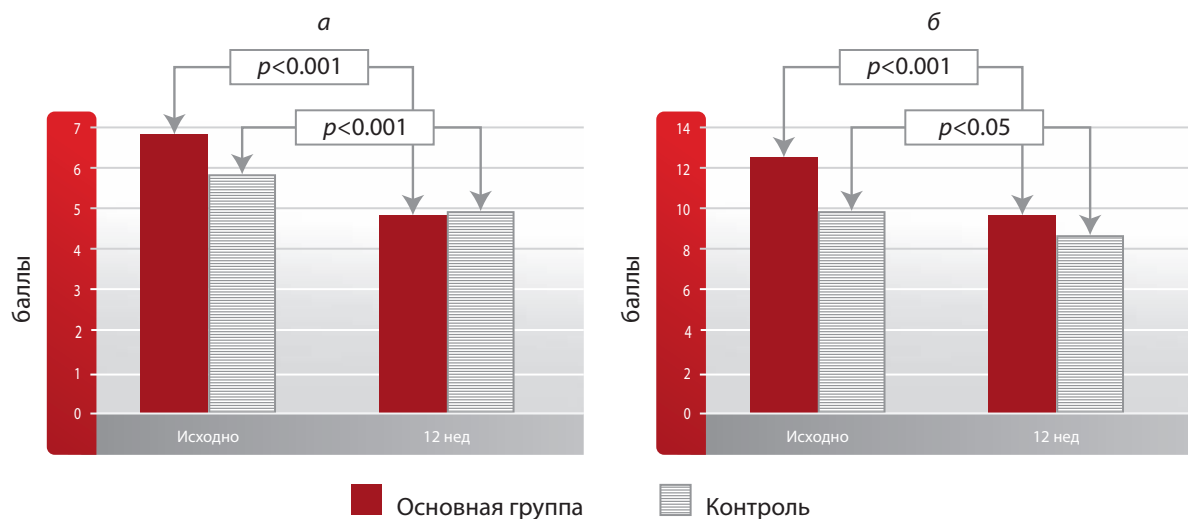


Рис. 13. Динамика неврологических симптомов под воздействием милдроната (1 г/сутки) при диабетической сенсорномоторной нейропатии (Statsenko et al., 2008)

а – показатели по шкале нейропатического симптомного счета

б – показатели по шкале дисфункционального симптомного счета

Результаты на оси ординат – в баллах шкалы

«Основная группа» – больные, получавшие в комплексной терапии милдронат

«Контроль» – больные, получавшие стандартную комплексную терапию нейропатии

Нейропротективные свойства препарата позволили рекомендовать его и для лечения невралгии оптического нерва при глаукоме, у 34 из 35 больных включенных в исследование наблюдали положительную динамику симптомов (Головачева, 2006).

В эксперименте (Zvejniece, 2010) были обнаружены также противосудорожные (Рис.14) и антигипнотические эффекты милдроната. Одноразовое интраперитонеальное введение препарата животным (200 мг/кг) за 30 мин. до инъекции гемоконвульсанта пентилентетразола предотвращало развитие судорог после его введения и сокращало время сна, вызванного введением алкоголя. Ингибирование биосинтеза окиси азота (введение ингибитора NO синтазы L-NAME 10мг/кг за 5 мин. до милдроната) блокировало эти эффекты препарата (доза конвульсанта пентилентетразола существенно не отличается от необходимой судорожной дозы в сериях экспериментов с применением физиологического раствора или L-NAME), что указывает на их NO-зависимую природу (Zvejniece et al., 2010; Рис.14). Интересно, что эксперимент указал на вовлечение α 2-адренергических механизмов в антиконвульсантном и антигипнотическом эффектах милдроната, так как показано блокирование действия препарата при введении антагониста адренорецепторов иохимбина (2 мг/кг) за 30 мин. до милдроната.

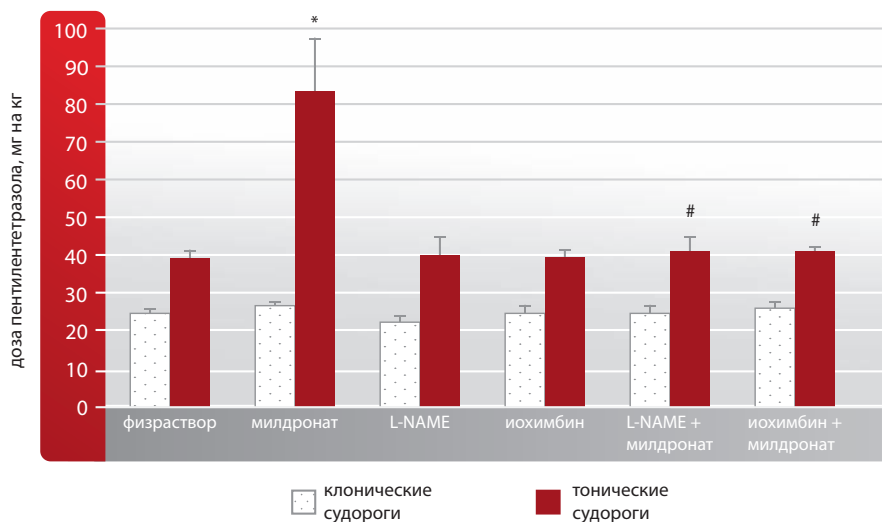


Рис 14. Влияние милдроната, йохимбина и ингибитора NO-синтазы L-NAME на пороговую дозу пентилентетразола, вызывающую судороги (по Zvejniece et al., 2010)..

*- $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой, получавшей лечение физиологическим раствором

#- $p < 0.05$ по сравнению с группой леченных милдронатом

Как дополнительный медикамент, улучшающий метаболизм, милдронат рекомендуется при лечении эпилепсии (Литовченко, 2006).

Милдронат, назначаемый парентерально (5,0 мл 10%-го раствора внутривенно, струйно на 10,0 мл физиологического раствора, один раз в сутки на протяжении 10 дней), оказался эффективным средством при реабилитации подвергшихся стрессовым воздействиям сотрудников органов внутренних дел после командировок в «горячие точки». Препарат снижает уровень психосоматической заболеваемости, нормализует показатели артериального давления, положительно влияет на состояние физической выносливости и достоверно повышает активность стресс-лимитирующих систем (Субботина, Андреев, 2005).

Значительное место милдронат занимает в терапии больных, причиной госпитализации которых стал алкоголь. Препаратом репаратом достигается цитопротекция и коррекция метаболических нарушений, а также неврологических и психиатрических отклонений (Верткин и др, 2009; 2011; Верткин., Тихоновская, 2010). Исследование возможности применения милдроната в комплексной терапии алкогольной зависимости позволило прийти к выводу (Минко, Бараненко, 2006) что назначение препарата на этапе становления ремиссии является целесообразным. Милдронат в течение трех недель после завершения стандартной противоалкогольной терапии в дозировке – 0,5 г 4 раза в день (2000 мг в сутки) позволяет снизить количество рецидивов непосредственно после завершения основной терапии, быстрее купировать астенические проявления, сохраняющиеся на этапе становления ремиссии. Милдронат при назначении лицам, зависимым от алкоголя, в период становления ремиссии позволяет снизить остаточные проявления патологического влечения к алкоголю и позволяет повысить качество жизни лиц, зависимых от алкоголя.

9. Заключение: возможности применения милдроната в неврологической клинике

Выше изложенные данные убедительно демонстрируют эффективность применения милдроната в неврологической клинике.

1. Милдронат оказывает положительное действие на мозговое кровообращение у больных, перенесших инсульт, травмы головного мозга и страдающих хронической дисциркуляторной энцефалопатией.
2. Милдронат улучшает память, нейропсихологические и когнитивные функции у больных, перенесших инсульт, травмы головного мозга и страдающих хронической дисциркуляторной энцефалопатией.
3. Милдронат улучшает двигательные функции у больных, перенесших инсульт, травмы головного мозга и страдающих хронической дисциркуляторной энцефалопатией.
4. Милдронат оказывает положительный лечебный эффект при периферической диабетической невропатии.
5. Милдронат можно использовать в дополнительной терапии лечения эпилепсии, психосоматических заболеваний и алкоголизма.
6. Наблюдается тенденция к повышению клинической эффективности при применении препарата в больших дозах (до 1 г в сутки).
7. Препарат обладает профилактическим эффектом по отношению к цереброваскулярным и другим заболеваниям нервной системы, оказывая положительное влияние на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, корригируя тонус кровеносных сосудов и реологические свойства крови, улучшая липидный и углеводный обмен и тормозя процесс атеросклероза.
8. Экспериментальные исследования создают предпосылки расширения показаний для назначения милдроната с целью подавления экспрессии белков, задействованных в процессах нейродегенерации, воспаления и апоптоза, а также предотвращения токсических влияний на нервную систему.

Таким образом, милдронат является уникальным корректирующим метаболизм средством, оказывающим как профилактическое, так и нейропротективное и нейромодулирующее или нейротрофическое влияние на нервную систему, что открывают ранее не осознанные перспективы применения препарата.

ВСТАВКИ

Карнитин (витамин В₇, витамин В₁₁) – аминокислота, природное вещество, карнитин синтезируется в организме из гамма-бутиробетаина в головном мозге, печени, почках и семенниках. Поступает с пищей. Больше всего карнитина содержится в мясе, птице, морепродуктах. L-Карнитин был открыт в 1905 году В.С. Гулевичем и профессором медицинской химии Харьковского университета Кримбергом. В 1962 году была определена роль карнитина – он переносит длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии через внутреннюю мембрану последних. Находящиеся в цитозоле эфиры жирных кислот и кофермента А вступают в реакцию трансэстерификации с карнитином, реакцию катализирует фермент пальмитоилтрансфераза I. Образованные эфиры жирных кислот и карнитина переносятся через внутреннюю митохондриальную мембрану карнитин-ацилкарнитин транслоказой. В митохондриальном матриксе жирные кислоты переносятся на кофермент А пальмитоилтрансферазой II. Далее жирные кислоты вступают в процесс бета-окисления, а высвободившийся карнитин связывает с остатком уксусной кислоты фермент карнитин-ацетил трансфераза, после чего карнитин-ацилкарнитин транслоказа удаляет комплекс из митохондрий. Широко применяется как пищевая добавка, «сжигатель жира».

Бета-окисление жирных кислот было открыто Ф. Кнопом в начале XX века. Осуществляется путем отщепления двух углеродных фрагментов, начиная с бета-углеродного атома (второй от COOH группы) в цепи жирной кислоты. Проходит в четыре реакции, в ходе которых образуются восстановленные ФАДН₂ и НАДН. Двухуглеродные фрагменты в виде ацетил-КоА включаются в цикл Кребса. Один цикл бета-окисления дает возможность генерировать 17 молекул АТФ.

Оксид азота (NO) обладает широким спектром биологического действия. В ЦНС, особенно в мозжечке, оксид азота задействован в процесс передачи нервных импульсов. Оксид азота, производимый клетками эндотелия сосудов, отвечает за расслабление гладких мышц сосудов и их расширение, предотвращает агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию. NO, производимая макрофагами, обладает цитотоксическими и цитостатическими свойствами. С нарушением биосинтеза и метаболизма NO связаны такие заболевания, как эссенциальная артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, первичная легочная гипертензия, бронхиальная астма, невротическая депрессия, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсо-

на), сахарный диабет, импотенция и др. Синтез NO осуществляет семейство NO-синтаз (NOS). Существуют три изофермента NOS: нейрональная (nNOS, NOS I), индуцируемая (iNOS, NOS II), эндотелиальная (eNOS, NOS III). Ферменты генерируют оксид азота от аминокислоты аргинина. Реагируя с кислородом, NO превращается в нитриты и нитраты. Взаимодействуя с супероксид-радикалом, оксид азота превращается в токсичный ион пероксинитрит. Пероксинитрит интенсивно образуется в зонах ишемии – реперфузии, приводя клетки к гибели. Согласно современным взглядам несколько ферментов могут восстанавливать нитриты, образуя NO. Нитраты из продуктов питания всасываются в желудке, транспортируются кровотоком в слюнные железы, после чего восстанавливаются микрофлорой рта до нитритов. Последние восстанавливаются до окиси азота в различных органах. Постулировано, что нитраты являются необходимыми элементами диеты.

Шкала Тинетти или ориентированная на выполнение оценка мобильности (Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment, POMА) широко применяется в клинике для оценки отклонений в походке, способности удерживать равновесие, а также для оценки предотвращения риска падения. Общая шкала (POMA-T) объединяет шкалу равновесия (POMA-B) и шкалу походки (POMA-G). Для оценки равновесия испытуемому предлагается занять восемь поз, которые указывают на устойчивость: равновесие сидя, вставание со стула, равновесие при занятии положения стоя и долгом стоянии, устойчивость к толчку в грудь, равновесие с закрытыми глазами, при повороте и занятии положения сидя. Тест на походку отражает элементы ходьбы при обыденных занятиях. Это начало ходьбы, длина и высота шага, непрерывность шагов, симметрия, отклонения от направления, покачивание туловища, длина пройденного пути, повороты при ходьбе. Некоторые показатели оцениваются по принципу «может» или «не может» выполнить, другие оцениваются очками от одного до трех, в зависимости от качества выполнения. Низкие показатели указывают на риск падения (Tinetti, 1986).

Шкала Оргогозо была предложена Оргогозо с соавторами в 1992 году. Шкала разработана путем объединения показателей ранее популярных Neurological Scale for Middle Cerebral Artery Infarction и Scandinavian Neurological Stroke Scale, и устраняет недостатки последних. Шкала учитывает уровень сознания, речь, подвижность глаз, мимику, подвижность рук, кистей, ног, ступней, тонус верхних и нижних конечностей, ориентацию, походку.

Список литературы

1. Абдикалиев Н.А., Калвиньш И.Я., Меерсон Ф.З. Антиаритмическое действие синтетического аналога ацетилхолина ЭДИГИП при хлоридкальциевых и строфантиновых нарушениях сердечного ритма. Фармакология и токсикология. 1991; 54(6):25-28.
2. Абеуов Б.А., Раимкулов Б.Н., Митрохин Д.А., Нуржанова Р.Б., Есенбеков К.А., Есмуратов М.Е., Орсариева К.А., Кудайбергенова А.С. Состояние высших мозговых функций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией при лечении милдронатом. Медицина. 2004; (2):78-81.
3. Бекетов А.И., Маметова А.Н., Полевик И.В., Салегин И.Д. Сравнительная характеристика церебровазопротекторных эффектов милдроната, рибоксина и их комбинации при моделировании нарушений мозговой гемодинамики. Эксперим. Клин. фармакол. 2000; 63(6):18-21.
4. Белокопытова О.Н., Антипенко Е.А., Густов А.В., Абаренова В.А. Эффективность неспецифического цитопротектора милдроната при хронической цереброваскулярной недостаточности. НМЖ. 2007; (6):163-166.
5. Ботабекова Т.К., Имантаева М.Б., Жазини Б.С., Джуматаева З.А. Эффективность милдроната в лечении диабетической ретинопатии. Медицина. 2004; (2):69-73.
6. Бурчинский С.Г. Новые подходы к нейро-метаболической фармакотерапии дисциркуляторной энцефалопатии. Лик. Справа. 2010; (7-8):84-90.
7. Верткин А.Л., Тихоновская Е.Ю., Скотников А.С. Особенности клинического течения и фармакотерапии алкогольной болезни печени, сердца и головного мозга у больных с соматической патологией. Лечащий Врач. 2009; (6):64-69.
8. Верткин А.Л., Тихоновская Е.Ю. Оптимизация терапии неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола у соматических больных в многопрофильном стационаре. Врач скорой помощи. 2010; (3):32-45.
9. Верткин А.Л., Комаровский А.С., Скотников А.С. Алкоголь-ассоциированные состояния в многопрофильном стационаре. Лечащий Врач. 2011; (9):36-42.
10. Винничук С.М. Эффективность лечения милдронатом больных с ишемическим инсультом. Врачебное дело. 1991; (7):77-79.

11. Виничук С.М., Мохнач В.А., Крылова В.Ю., Ильяш Т.И., Прокопив М.М., Унич П.П., Трепет Л.Н. Клинико-гемодинамические эффекты и антиоксидантная активность препарата милдронат в остром периоде ишемического инсульта. *Клінічна медицина*. 2006; 11(2):85-91.
12. Вишнеvский А.Ф., Джантаева Г.А., Жапаралиева Ч.О. Окислительный гомеостаз и функциональные параметры крыс на высоте; коррекция липоевой кислотой. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2011; 45(3):43-47.
13. ГайдарБ.В., ПарфеновВ.Е., ВайнштейнГ.Б. Пути оптимизации мозгового кровообращения при экстремальных воздействиях на головной мозг. *Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова*. 1989; 75(11):1568-1575.
14. Германе С.К. Экспериментальное изучение влияния милдроната на центральную нервную систему. *Экспериментальная и клиническая фармакотерапия*. Рига, Зинатне. 1991, вып. 19, С. 44-50.
15. Германе С.К., Берзиня Д.А. Влияние милдроната на содержание катехоламинов и изменения в органах белых крыс при стрессе. *Экспериментальная и клиническая фармакотерапия*. Рига, Зинатне. 1991, вып. 19, С. 51-56.
16. 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.
17. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Влияние милдроната на двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Российский медицинский журнал*. 2006; (1):28-32.
18. 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.
19. Карпов Р.С., Дудко В.А., Шипулин В.М., Канская Н.В., Кошельская О.А., Степанян Н.А., Федорова Н.А., Балабанова А.В. Клинико-инструментальная оценка эффективности лечения больных с сочетанным атеросклерозом коронарных, мозговых и периферических артерий. *Терапевт. Архив*. 1991; 63(4):90-93.
20. Литовченко Т.А. Причины развития резистентной эпилепсии и основные принципы ее лечения. *Здоров'я України*, [www.health-ua.com/articles/462.html], 2006.
21. Логай И.М., Гусева О.Г., Калвиньш И.Я. Применение лизосомотропных препаратов в лечении тяжелых химических ожогов глаз в эксперименте. *Офтальмологический журнал*. 1989; (8):497-500.

22. Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Эффективность милдроната при ишемическом инсульте. Неврологический журнал. 2008; (2):33-37.
23. 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.
24. Меерсон Ф.З., Калвиньш И.Я., Абдикалиев Н.А. Устранение нарушений электрической стабильности сердца и аритмии с помощью синтетического аналога ацетилхолина. Бюл. Экспер. Биол. Мед. 1991; 111(1):13-16.
25. Минко А.И., Бараненко А.В. Применение цитопротектора милдронат в комплексной терапии алкогольной зависимости. Український вісник психоневрології. 2006; 14, 2 (47):99-103.
26. Недогада С.В., Стаценко М.Е. Возможности терапевта в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. Фарматека. 2010; (10):21-27.
27. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г., Артюшкова Е.Б., Пашин Е.Н., Даниленко Л.М., Корокин М.В., Белоус А.С., Корокина Л.В., Малыхин В.А., Залозных Я.И., Брусник М.С., Жавберт Е.С. Сравнительное изучение потенциальных эндотелийпротекторов и препарата импаза при моделировании дефицита оксида азота. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2009, Приложение: Экспериментально-клиническая фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций, С. 154-157.
28. Пчеляков В.Ф., Арнаутова Л.В. Репаративная посттравматическая регенерация роговицы кроликов при использовании кватерина. Офтальмологический журнал. 1987; (6):369-373.
29. Савченко А., Захарова Н. Милдронат в комплексной коррекции отдаленных последствий нарушений мозгового кровообращения черепно-мозговых травм. Врач. 2007; (3):85-87.
30. Сальников С.Н. Цитопротектор милдронат и церебральная оксигенация. Приложение к Информационному изданию ПАО Grindeks (Гриндекс) для врачей, фармацевтов и специалистов. 2002; (3):2-4.
31. Е. Соколовска, Ю. Румакс, Н. Караева, Д. Гринвалде, В. Клуша, И. Калвиньш и Н. Сьякте. Влияние милдроната на развитие периферической невропатии и некоторые показатели обмена глюкозы у крыс со стрептозотоциновой моделью сахарного диабета. Биомедицинская химия. 2011; 57(5):490-500.

32. 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.
33. Субботина Н.А., Андреев А.Н. Опыт применения милдроната в реабилитационной терапии сотрудников ОВД, вернувшихся из зон боевых действий. *Актуальные вопросы клиники и профилактики профессиональных заболеваний: сб. науч.тр. Отв.ред. Н.К Вознесенский – Киров*. 2005; (3):141-144.
34. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенеев Б.А., Федорова Т.Н., Ким Е.К. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека*. 2005; (12):68-70.
35. Суслина З., Федорова Т. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. *Врач*. 2007; (4):44-48.
36. Эниня 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.
37. Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7(1): 41-53.
38. Al-Rejaie S.S., Aleisa A.M., Al-Yahya A.A., Bakheet S.A., Alsheikh A., Fatani A.G., Al-Shabanah O.A., Sayed-Ahmed M.M. Progression of diethylnitrosamine-induced hepatic carcinogenesis in carnitine-depleted rats. *World J Gastroenterol*. 2009, Mar 21;15(11): 1373-80.
39. Bagdoniene L., Labeikyte D., Kalviņš I., Borutinskaite V., Prokofjevs A., Trapencieris P., Juodka B., Sjakste N. Rat serum carboxylesterase partly hydrolyses gamma-butyrobetaine esters. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2009; a 60(2):147-56.
40. Bagdoniene L., Labeikyte D., Kalviņš I., Juodka B., Sjakste N. Protocol for purification of a rat blood serum protein fraction enriched in gamma-butyrobetaine esterase activity. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B*. 2009; 63, No. 3 (662):20–30.
41. Barrou Z., Lemaire A., Boddaert J., Verny M. Diabetes mellitus and cognition: is there a link? *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2008; 6(3):189-98. [Article in French]
42. Dambrova M., Daija D., Liepin'sh E., Kir'ianova O., Kalvin'sh I. Biochemical mechanisms of mildronate action during ischemic stress. *Lik Sprava*. 2004; (2):68-74.
43. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc Med*. 2002 Aug; 12(6):275-9. Review.

44. Dambrova M., Cirule H., Svalbe B., Zvejniece L., Pugovichs O., Zorenko T., Kalvinsh I., Liepinsh E., Belozertseva I. Effect of inhibiting carnitine biosynthesis on male rat sexual performance. *Physiol Behav.* 2008 Oct 20; 95(3):341-7.
45. Dzintare M., Baumanė L., Meirena D., Lauberte L., Kalvinsh I., Sjakste N. Involvement of nitric oxide production in the mildronate mechanism of action. *Pharmacol Rev Commun.* 2002; 12:163-170.
46. Golovacheva M.O. Neuroprotective treatment of patients with normal tension glaucoma. *Georgian Med News.* 2006 Feb; (131): 37-40.
47. Hosein E.A., McLennan H. Pharmacological actions of gamma-butyrobetaine. *Nature.* 1959; 183(4657):328-9.
48. Hosein E.A., Proulx P. Isolation and probable functions of betaine esters in brain metabolism. *Nature.* 1960; 187: 321-2.
49. Hwang Y.C., Bakr S., Ramasamy R., Bergmann S.R. Relative importance of enhanced glucose uptake versus attenuation of long-chain acyl carnitines in protecting ischemic myocardium. *Coron. Artery Dis.* 2002, Sep; 13(6), 313-8.
50. Isajevs S., Isajeva D., Beitnere U., Jansone B., Kalvinsh I., Klusa V. Mildronate as a regulator of protein expression in a rat model of Parkinson's disease. *Medicina (Kaunas).* 2011; 47(10):552-9.
51. Jaudzems K., Kuka J., Gutsaits A., Zinovjevs K., Kalvinsh I., Liepinsh E., Liepinsh E., Dambrova M. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2009 Dec; 24(6):1269-75.
52. Kalvinsh I., Gutcaits A., Bagdoniene L., Labeikyte D., Trapencieris P., Sjakste N. Hypothetical gamma-butyrobetaine esterase-dependent signal transduction system: possible link to mildronate action. *Med. Hypotheses Res.* 2006; 3(3):803-812.
53. Kalvinsh I., Veveris M. Pharmaceutical composition for treating cardiovascular diseases containing 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate and gamma-butyrobetaine. *Pat. 5 859 056 US, Int. Cl.6 A61K3/205, 12.01.* (1999).
54. Klusa V.Z., Isajevs S., Svirina D., Pupure J., Beitnere U., Rumaks J., Svirskis S., Jansone B., Dzirkale Z., Muceniece R., Kalvinsh I., Vinters H.V. Neuroprotective properties of mildronate, a small molecule, in a rat model of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2010 Nov 9; 11(11): 4465-87.
55. Lerch R., Tamm C., Papageorgiou I., Benzi R.H. Myocardial fatty acid oxidation during ischemia and reperfusion. *Mol. Cell. Biochem.* 1992 Oct 21; 116(1-2):103-9.

56. Liepinsh E., Konrade I., Skapare E., Pugovics O., Grinberga S., Kuka J., Kalvinsh I., Dambrova M. Mildronate treatment alters γ -butyrobetaine and L-carnitine concentrations in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol.* 2011 Sep; 63(9):1195-201.
57. Liepinsh E., Kuka J., Svalbe B., Vilskersts R., Skapare E., Cirule H., Pugovics O., Kalvinsh I., Dambrova M. Effects of long-term mildronate treatment on cardiac and liver functions in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009a Dec; 105(6):387-94.
58. Liepinsh E., Vilskersts R., Skapare E., Svalbe B., Kuka J., Cirule H., Pugovics O., Kalvinsh I., Dambrova M. Mildronate decreases carnitine availability and up-regulates glucose uptake and related gene expression in the mouse heart. *Life Sci.* 2008; 83(17-18):613-9.
59. Liepinsh E., Vilskersts R., Zvejniece L., Svalbe B., Skapare E., Kuka J., Cirule H., Grinberga S., Kalvinsh I., Dambrova M. Protective effects of mildronate in an experimental model of type 2 diabetes in Goto-Kakizaki rats. *Br J Pharmacol.* 2009 Aug; 157(8):1549-56.
60. Liepinsh E., Vilskersts R., Loca D., Kirjanova O., Pugovichs O., Kalvinsh I., Dambrova M. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gamma-butyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat heart infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006 Dec; 48(6):314-9.
61. Moskalenko Y.E., Gaidar B.V., Parfenov V.E. 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.
62. Oppedisano F., Fanello D., Calvani M., Indiveri C. Interaction of mildronate with the mitochondrial carnitine/acylcarnitine transport protein. *J. Biochem Mol. Toxicol.* 2008 Feb; 22(1):8-14.
63. Orbidāne O., Meirena D., Pugovičs O., Dzintare M., Sjakste J., Kalviņš I., Sjakste N. Gamma-butyrobetaine esterase activity in rat blood serum. *Proc. Latv. Acad. Sci. Section B.* 2004; 58(3/4):98-102.
64. Orgogozo J.M., Asplund K., Boysen G. A unified form for neurological scoring of hemispheric stroke with motor impairment. *Stroke.* 1992; 23(11):1678-9.
65. Plum L., Schubert M., Brüning J.C. The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2005; 16(2):59-65.
66. Pupure J., Fernandes M.A., Santos M.S., Moreno A.J., Kalvinsh I., Klusa V. et al. Mitochondria as the target for mildronate's protective effects in azidothymidine (AZT)-induced toxicity of isolated rat liver mitochondria. *Cell. Biochem. Funct.* 2008; 26:620-31.

67. Pupure J., Isajevs S., Skapare E., Rumaks J., Svirskis S., Svirina D., Kalvinsh I., Klusa V. Neuroprotective properties of mildronate, a mitochondria-targeted small molecule. *Neurosci. Lett.* 2010 Feb 12; 470(2):100-5.
68. Pupure J., Isajevs S., Kalviņš I., Kluša V. Protective effects of mildronate in indinavir and efavirenz induced toxicity in mice. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B.* 2010; 64(3/4)(668/669):119–124.
69. Pupure J., Rumaks J., Isajevs S., Korzakova O., Puncule J., Svirskis S., Kalviņš I., Kluša V. Mildronate's protective effects in the peripheral nervous system: stavudine-induced neuropathy and formaline-induced inflammation. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B.* 2010; 64(3/4)(668/669):114–118.
70. Rafalski V.A., Brunet A. Energy metabolism in adult neural stem cell fate. *Prog Neurobiol.* 2011; 93(2):182-203.
71. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. *Herz.* 2002 Nov; 27(7):621-36.
72. Schürch R., Todesco L., Novakova K., Mevissen M., Stieger B., Krähenbühl S. The plasma carnitine concentration regulates renal OCTN2 expression and carnitine transport in rats. *Eur J Pharmacol.* 2010 Jun 10; 635(1-3):171-6.
73. Shabalina A.V., Ragino I. I., Liubimtseva S.A., Polonskaia I.V., Ivanova M.V. Effect of cytoprotection on the oxidative processes and endothelial function in elderly patients with ischemic heart disease. *Adv. Gerontol.* 2006; 19:116-9.
74. Simkhovich B.Z., Shutenko Z.V., Meirena D.V., Khagi K.B., Mezapuke R.J., Molodchina T.N., Kalvins I.J., Lukevics E. 3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium)propionate (THP) - a novel gamma-butyrobetainehydroxylase inhibitor with cardioprotective properties. *Biochem Pharmacol.* 1988 Jan 15; 37(2):195-202.
75. Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. Mildronate: An antiischemic drug for neurological indications. *CNS Drug Reviews.* 2005; 11(2):151-168.
76. Sjakste N. and Kalvinsh I. Mildronate: an antiischemic drug with multiple indications. *Pharmacologyonline.* 2006; 1:1-18.
77. Sjakste N., Baumanė L., Boucher J.L., Dzintare M., Meirena D., Sjakste J., Lauberte L., Kalvinsh I. Effects of gamma-butyrobetaine and Mildronate on nitric oxide production in lipopolysaccharide-treated rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004 Jan; 94(1):46-50.

78. Sjakste N., Kleschyov A.L., Boucher J.L., Baumane L., Dzintare M., Meirena D., Sjakste J., Sydow K., Munzel T., Kalvinsh I. Endothelium - and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: possible link to the antiischemic activities of Mildronate. *Eur J Pharmacol.* 2004 Jul 8; 495(1):67-73.
79. Sokolovska J., Poudžiunas I., Paeglis R., Dzintare M. Individual susceptibility to hypotensive action of mildronate. *Latvijas ķīmijas žurnāls.* 2006; (4):398.
80. Statsenko M.E., Poletaeva L.V., Turkina S.V., Apukhtin A.F., Dudchenko G.P. Mildronate effects on oxidant stress in type 2 diabetic patients with diabetic peripheral (sensomotor) neuropathy. *Ter. Arkh.* 2008; 80(10):27-30.
81. Statsenko M.E., Poletaeva L.V., Turkina S.V., Inozemtseva M.A, Apukhtin A.F. Clinical efficiency of mildronate in combined treatment of peripheral diabetic (sensory-motor) neuropathy. *Klin Med (Mosk).* 2008; 86(9):67-71.
82. Svalbe B., Zvejniece L., Vavers E., Pugovics O., Muceniece R., Liepinsh E., Dambrova M. Mildronate treatment improves functional recovery following middle cerebral artery occlusion in rats. *Behav Brain Res.* 2011 Sep 12; 222(1):26-32.
83. 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 Ārstu Žurnāls,* 1999; (12):33-37.
84. Vilskersts R., Liepinsh E., Mateuszuk L., Grinberga S., Kalvinsh I., Chlopicki S., Dambrova M. Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDLR-/- mice. *Pharmacology.* 2009; 83(5):287-93.
85. Zvejniece L., Svalbe B., Makrecka M., Liepinsh E., Kalvinsh I., Dambrova M. Mildronate exerts acute anticonvulsant and antihypnotic effects. *Behav Pharmacol.* 2010 Sep; 21(5-6):548-55.



Об авторах



Академик профессор Иварс Калвинш

Директор Латвийского Института органического синтеза, академик АН Латвии и действительный член Европейской Академии наук и искусств в Зальцбурге, профессор Иварс Калвинш – международно-признанный ученый в области медицинской химии, биомедицины, создания оригинальных лекарственных препаратов, автор 217 широко запатентованных изобретений и ряда лекарственных средств (милдронат, лекадин и др.), за что награжден Золотой медалью Всемирной организации интеллектуальной собственности WIPO.

Автор более 240 научных статей и редактор нескольких журналов в области медицины, медицинской и органической химии, профессор И. Калвинш является также лауреатом премий Г. Ванага и С. Гиллера ЛАН, Большой медали Академии и других престижных наград как Латвии, так и других стран, избран почетным членом Украинской Медико-стоматологической академии и почетным доктором Рижского Технического университета.



Профессор Инара Логина

Профессор Кафедры неврологии и нейрохирургии Рижского университета им. П. Страдыня, доктор медицинских наук (1988). Сертифицированная врач-невролог и алголог (специалист по лечению болевых синдромов), руководитель Клиники неврологии Рижской клинической больницы им. П. Страдыня (1992-2005), консультант (с 2005 г.). Главный специалист Министерства здравоохранения ЛР. Председатель Национальной Комиссии по ликвидации полиомиелита. Председатель Латвийского общества по изучению боли, член правления Латвийского общества неврологов, член правления Балтийской федерации неврологов, Член совета Европейского объединения федераций по изучению боли.

Автор 292 публикаций. Научные публикации и исследования о периферической нейропатии, болях в спине и нейропатических болях, терапии, нейроинфекциях, цереброваскулярных и нейродегенеративных болезнях.

Авторы выражают сердечную благодарность профессору Н. Сьяксте за большой вклад в подготовку материалов для манускрипта.