

STUDII CLINICE

ЧАСТИЧНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ УВЕЛИЧИВАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ: ИССЛЕДОВАНИЕ МИЛДРОНАТА**PARTIAL INHIBITION OF FATTY ACID OXIDATION INCREASES EXERCISE TOLERANCE IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE: A STUDY OF MILDRONATUM**

Вилнис Дзерве^а, Даце Матисоне^а, Индулис Кукулис^а, Ивета Минтале^а, Эдвинс Лиетувиетис^б, Дайнис Криевиньш^б, Айгарс Лацис^б, Гунарс Меднис^б, Юрис Ритс^б, Марцис Гединьш^б, Каспарс Кисис^б, Валерий Александрович^б, Сергей Ковалёв^б

^а Исследовательский институт кардиологии, Латвийский университет, Рига, Латвия

^б Клиническая университетская больница им. П. Страдина, Рига, Латвия

Краткий обзор

Целью исследования являлось оценить эффективность и безопасность лечения милдронатом (1 г/день) в сочетании со стандартной терапией в отношении переносимости физической нагрузки у пациентов с болезнью периферических артерий (БПА).

Дизайн и методика: Испытание являлось проспективным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием II фазы с двумя группами лечения. В целом исследование включало 62 пациента мужского и женского пола с БПА и перемежающейся хромотой в качестве ограничивающего фактора для физической нагрузки (тестирование на бегущей дорожке). Период наблюдения составил 33 недели: 5-недельный вводный период плюс 24 недели рандомизированной терапии с последующим 4-недельным контрольным периодом.

Результаты: Средний показатель изменений абсолютного расстояния перемежающейся хромоты (ACD) в ходе тестирования на бегущей дорожке в группе милдроната после 24 недель лечения составил $231,22 \pm 179,02$ метра, в то же время в группе пациентов, получавших плацебо, этот показатель в среднем составил $126,67 \pm 120,72$ метра. Разница между группами лечения была существенной (p -значение = 0,026).

Средний показатель изменений начального расстояния перемежающейся хромоты (ICD) до и после 24 недель двойного слепого лечения в ходе тестирования на бегущей дорожке в группе милдроната составил $123,93 \pm 114,73$ метра, в то же время в группе пациентов, получавших плацебо, этот показатель в среднем составил $50,30 \pm 62,56$ метра. Разница между группами лечения была существенной (p -значение = 0,033).

Средний показатель изменений ACD со времени визита T24 (24 недели лечения) до одного месяца после прекращения лечения (визит PT) в ходе тестирования на бегущей дорожке в группе милдроната составил $19,68 \pm 85,58$ метра, в то же время в группе пациентов, получавших плацебо, этот показатель в среднем составил $-31,43 \pm 79,17$ метра. Разница между группами лечения была существенной (p -значение = 0,032).

Заключение: Исследование подтверждает превосходство лечения милдронатом (1 г/день) по сравнению с плацебо, в сочетании со стандартной терапией, в улучшении переносимости физической нагрузки у пациентов с БПА. В случаях долгосрочного применения милдроната может быть приемлем 4-недельный перерыв в курсе лечения без потери эффекта Милдроната.

Ключевые слова: частичное ингибирование окисления жирных кислот (p -FOX), милдронат, болезнь периферических артерий, переносимость физической нагрузки

Введение

Основные принципы фармакотерапии ишемических состояний в тканях (т.е. миокарде, скелетных мышцах, мозге) являются следующими: 1) снижение факторов риска

(дислипидемия, диабет, гипертензия, курение и т.д.); 2) применение антиагрегантов; 3) использование вазоактивных лекарственных средств. Возможной альтернативой в медикаментозном лечении является использование фармацевтических препаратов, имеющих так называемые

мое «метаболическое» действие, т.е. препаратов, главным образом воздействующих на отдельные механизмы энергетического метаболизма тканей. Представителями этой группы фармацевтических средств являются частичные ингибиторы окисления жирных кислот (p-FOX).

Этот новый класс лекарств включает триметазидин (Preductal, Servier), ранолазин (Ranexa, CVT) и милдронат (Grindeks), которые в некоторых странах имеют клиническое применение.

Действие милдроната на сердечно-сосудистую систему, основанное на его антиишемическом и цитопротективном эффектах, изучалось в экспериментальных и клинических условиях (коронарная болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, церебральные нарушения и их экспериментальные модели), особенно в течение последних 10 лет [1-16].

Результаты экспериментальных исследований и клинического опыта предполагают, что добавление эффективной дозы милдроната к конвенциональной антиангинальной терапии может существенно уменьшить симптомы стенокардии, увеличить переносимость физической нагрузки и улучшить качество жизни.

Как упоминалось выше, цитопротективное действие милдроната позволяет допустить его клиническую эффективность также в отношении болезни периферических артерий (БПА), в особенности, при облитерирующем атеросклерозе артерий ног, т.е. в условиях мышечной ишемии. Это крайне важно, поскольку результаты лечения перемежающейся хромоты медикаментами других групп (вазодилататоры, пентоксифиллин, статины, пропионил-L-карнитин) неубедительны [17-23].

Это заболевание представляет собой одну из классических ситуаций тканевой ишемии, когда милдронат, как p-FOX ингибитор, может быть использован для переключения энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, требующее меньше кислорода. К сожалению, мало исследований проведено на настоящий момент.

Исследование, проведённое Горбуновым и др., показало увеличение переносимости физической нагрузки в течение 2,5 месяцев у пациентов, получающих милдронат в дозировке 1,0 г в сутки. Пациенты с хромотой меньшей степени тяжести лучше отвечали на терапию [24]. Значимость этого исследования была невысокой, поскольку количество вовлечённых пациентов было небольшим (20 человек), а также не было контрольной группы.

Так, до этого момента клинические исследования милдроната при БПА проводились поверхностно, таким образом, не удовлетворяя принципы научно-доказательной медицины. Вопрос относительно клинической эффективности милдроната при БПА всё ещё остаётся неразрешённым.

Целью исследования являлось оценить эффективность и безопасность лечения милдронатом (1 г/день) в сочетании со стандартной терапией в отношении переносимости физической нагрузки у пациентов с БПА.

Задачей исследования являлось оценить эффективность милдроната, используя показатели переносимости физической нагрузки у пациентов с БПА. Исследование было разработано, чтобы изучить, может ли быть достигнуто

статистически значимое улучшение ACD (максимальное расстояние ходьбы) при тестировании на бегущей дорожке при лечении милдронатом, таким образом, указывая на его антиишемические свойства по сравнению с плацебо у пациентов с БПА.

Дизайн и методика

Испытание было проспективным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием II фазы с двумя группами лечения: пациенты в первой группе получали милдронат + стандартная терапия, в то время как пациенты во второй группе получали плацебо + стандартная терапия. В целом исследование включало 62 пациента мужского и женского пола с БПА и перемежающейся хромотой в качестве ограничивающего фактора для физической нагрузки, по классификации Фонтейна – БПА I и II стадии.

Первичной конечной точкой исследования являлось изменение абсолютного расстояния перемежающейся хромоты (*claudicatio intermittens*) (ACD), сравнивая ACD до и после 24 недель двойного слепого лечения (визиты R и T24).

Вторичными конечными точками были:

1. Изменения ACD, сравнивая другие визиты, кроме указанных для первичной конечной точки.
2. Изменения начального расстояния перемежающейся хромоты (*claudicatio intermittens*) (ICD) (расстояние ходьбы без боли), сравнивая все визиты с визитом R.

При соответствии критериям, на визите R пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения или милдроната или плацебо, по прошествии вводного периода (30 пациентов в группе милдроната и 32 пациента в группе плацебо). Прошли отбор для рандомизации и получали лечение, по меньшей мере, один раз (популяция для оценки безопасности): 62 пациента; пациенты, завершившие все визиты исследования (исследуемая популяция): 57 пациентов. Распределение пациентов по полу в группах лечения показано в таблице 1.

Обе группы лечения сравнивались в отношении демографических характеристик. Мужчин было больше (96,3% в группе милдроната и 80,0% в группе плацебо), чем женщин (3,7% в группе милдроната и 20,0% в группе плацебо). Средний возраст исследуемой популяции был 63,27 года в группе милдроната и 61,03 года в группе плацебо. Средняя масса тела в группе милдроната была $73,2 \pm 10,0$ кг и в группе плацебо $77,3 \pm 15,1$ кг. Средний индекс массы тела был $24,4 \pm 3,2$ кг/м² в группе милдроната и $25,6 \pm 3,9$ кг/м² в группе плацебо. Большинство пациентов были курящие, т.е. 40 пациентов (20 пациентов в группе милдроната и 20 пациентов в группе плацебо) исследуемой популяции.

Средняя продолжительность перемежающейся хромоты была $2,98 \pm 2,43$ года в группе милдроната и $3,02 \pm 2,09$ года в группе плацебо. Хирургическая реваскуляризация была проведена у 11 пациентов в группе милдроната и у 10 пациентов в группе плацебо. Группы лечения были сравнимы в отношении анамнеза и сопутствующих заболеваний. Большая часть сопутствующих заболеваний были сосудистые нарушения (49 случаев в группе милдроната и 51 в группе плацебо).

Таблица 1.

Демографические характеристики

Характеристика	Исследуемая популяция		Популяция для оценки безопасности				
	Милдронат	Плацебо					
Процедуры	Визит А-5 5 недель перед рандомизацией	Визит А-1 1 неделя перед рандомизацией	Рандомизация Визит R	Период лечения T4 4 недели после R	Период лечения T12 12 недель после R	Период лечения T24 24 недели после R	После лечения РТ 4 недели после лечения
Информированное согласие	X						
Клиническое обследование	X	X	X	X	X	X	X
Рентген груди	X						X
ЭКГ в состоянии покоя	X		X	X	X	X	X
Тест на бегущей дорожке	X	X	X	X	X	X	
Лодыжечно-плечевой индекс	X		X		X	X	X
Критерии включения/ исключения	X	X	X				
Соответствие критериям рандомизации			X				
Назначение клинических лабораторных анализов (гематология, анализ мочи, биохимия)	X		X	X	X	X	X
Тест на беременность (если применимо)		X	X	X	X	X	X
Мониторинг стандартной терапии	X	X	X	X	X	X	X
Мониторинг сопутствующей терапии	X	X	X	X	X	X	X
Контроль курения	X	X	X	X	X	X	X
Контроль выдачи исследуемого препарата			X	X	X	X	
Мониторинг побочных явлений		X	X	X	X	X	X

Таблица 2.

Схема исследования

Пол	(N = 30)	(N = 32)	(N = 27)	(N = 30)
Муж.	28	25	26	24
Жен.	2	7	1	6

Запланированное время наблюдения было 33 недели: 5-недельный вводный период плюс 24 недели рандомизированной терапии с последующим 4 недельным контрольным периодом без лечения милдронатом.

Взвешивая пользу и риски, лечение плацебо на протяжении 24 недель оказалось приемлемым, поскольку пациенты получали индивидуально подобранную стандартную терапию БПА в течение всего исследования. Исследуемый медикамент (500 мг милдроната или плацебо) назначался перорально два раза в день. Пациенты регулярно посещали исследовательский центр: в 4-ю, 12-ю и 24-ю недели после визита рандомизации и в 4-ю неделю после прекращения терапии милдронатом, с целью оценки эффективности, безопасности и переносимости милдроната, в соответствии со схемой исследования (Таблица 2).

Пациенты проходили процедуры исследования и контроль в Клинической университетской больнице им. П.

Страдыня и в Исследовательском институте кардиологии Латвийского университета.

Тест на физическую нагрузку необходимо было проводить с использованием стандартного оборудования с бегущей дорожкой (*Hewlett-Packard Cosmos Mercury med 4.0*) через 4 - 6 часов после приёма последней дозы исследуемого лекарства в условиях двойного слепого назначения. В ходе исследования использовалась постоянная скорость бегущей дорожки – 3,2 км/ч с переменным наклоном, который увеличивался на 2% каждые 2 минуты.

Пациенты должны были продолжать ходьбу на дорожке до субъективного максимального предела, который был установлен как ACD. Кроме того, записывалось также ICD, т.е. расстояние, пройденное до появления боли в ногах. В ходе теста на физическую нагрузку, а также через 3 и 5 минут после его завершения, записывалась ЭКГ, и измерялось кровяное давление.

Помимо боли в ногах, следующие признаки были приняты в качестве критерия прекращения теста на физическую нагрузку: заметная одышка, приступ стенокардии, сильное утомление, депрессия сегмента ST более чем на 1 мм, значительные нарушения сердечного ритма и резкое падение систолического кровяного давления.

Статистическая методика На исследуемой популяции был проведён первичный анализ эффективности. Путём сравнения ACD в ходе тестирования на бегущей дорожке до (рандомизация) и после 24 недель двойной слепой терапии (визиты R и T24) была исследована гипотеза преимущества:

H_0 : милдронат не превосходит плацебо в отношении лечения перемежающейся хромоты у пациентов с БПА.

H_1 : милдронат превосходит плацебо в отношении лечения перемежающейся хромоты у пациентов с БПА.

Гипотеза исследовалась при использовании непараметрического теста Манна-Уитни.

Все анализы вторичных показателей эффективности были основаны на исследуемой популяции. Было проведено два анализа: анализ исследуемой популяции при использовании в качестве оцениваемых случаев данные со всех возможных визитов и при использовании метода «переноса вперёд данных последнего наблюдения» на последнем визите. Вторичные показатели были проанализированы при помощи тех же моделей, что и первичный показатель эффективности. В отношении различий в лечении исследуемой популяции была использована описательная статистика.

Результаты

Первичная конечная точка

Статистика изменений ACD в ходе периода исследования в обеих группах лечения обобщена в таблице 3.

Средний показатель изменений ACD в ходе тестирования на бегущей дорожке в группе милдроната составил $231,22 \pm 179,02$ метра, в то же время в группе пациентов, получавших плацебо, этот показатель в среднем составил $126,67 \pm 120,72$ метра. Разница между группами лечения была существенной (р-значение = 0,026).

Динамика ACD на протяжении всего периода лечения представлена в таблице 4.

Данные, представленные в таблице 5, раскрывают положительную динамику ACD от визита к визиту в обеих группах, начиная с визита R, однако наиболее существенная разница между группами милдроната и плацебо имела место главным образом на визите РТ.

Рассчитанные данные по динамике ACD изображены на рисунке 1.

Вторичные конечные точки

Изменения абсолютного расстояния перемежающейся хромоты

Средний показатель изменений ACD до и после 4 недель двойной слепой терапии в ходе тестирования на бегущей дорожке в группе милдроната составил $85,04 \pm 93,44$ метра, в то же время в группе пациентов, получавших плацебо, этот показатель в среднем составил $54,67 \pm 82,31$ метра. Разница между группами лечения была несущественной (р-значение = 0,141).

Средний показатель изменений ACD до и после 12 недель двойной слепой терапии в группе милдроната составил $176,07 \pm 154,85$ метра, а в группе плацебо - $67,67 \pm 89,69$ метра. Разница между группами лечения была существенной (р-значение = 0,003).

Средний показатель изменений ACD со времени визита

T24 (24 недели лечения) до одного месяца после прекращения лечения (визит РТ) в ходе тестирования на бегущей дорожке в группе милдроната составил $19,68 \pm 85,58$ метра, в то же время в группе пациентов, получавших плацебо, этот показатель в среднем составил $-31,43 \pm 79,17$ метра. Разница между группами лечения была существенной (р-значение = 0,032).

Изменения начального расстояния перемежающейся хромоты

Средний показатель изменений ICD до и после 12 недель двойной слепой терапии в ходе тестирования на бегущей дорожке в группе милдроната составил $89,26 \pm 105,78$ метра, в то же время в группе пациентов, получавших плацебо, этот показатель в среднем составил $23,03 \pm 57,73$ метра. Разница между группами лечения была существенной (р-значение = 0,025).

Средний показатель изменений ICD до и после 24 недель двойной слепой терапии в ходе тестирования на бегущей дорожке в группе милдроната составил $123,93 \pm 114,73$ метра, в то же время в группе пациентов, получавших плацебо, этот показатель в среднем составил $50,30 \pm 62,56$ метра. Разница между группами лечения была существенной (р-значение = 0,033).

Таблица 3

Изменения абсолютного расстояния перемежающейся хромоты в ходе тестирования на бегущей дорожке, сравнивая до (визит рандомизации) и после 24 недель двойной слепой терапии по группам лечения

Показатель	Милдронат	Плацебо	р-значение = 0,026
Достоверное N	27	30	
Минимум [м]	11,00	-67,00	
Максимум [м]	661,00	352,00	
Среднее [м]	231,22	126,67	
Станд. отклонение [м]	179,02	120,72	

Таблица 4

Абсолютное расстояние перемежающейся хромоты на каждом визите по группам лечения

Время	Показатель	ACD (м)		р-значение
		Милдронат	Placebo	
Визит R	Достоверное N	27	30	0,93
	Среднее [м]	371	368	
	Станд. отклонение [м]	214	197	
Визит T4	Достоверное N	27	30	0,678
	Среднее [м]	456	422	
	Станд. отклонение [м]	241	226	
Визит T12	Достоверное N	27	30	0,139
	Среднее [м]	547	435	
	Станд. отклонение [м]	267	210	
Визит T24	Достоверное N	27	30	0,169
	Среднее [м]	602	494	
	Станд. отклонение [м]	295	234	
Визит РТ	Достоверное N	25	28	0,040
	Среднее [м]	627	466	
	Станд. отклонение [м]	301	236	

Средний показатель изменений ICD со времени визита

T24 (24 недели лечения) до одного месяца после прекращения лечения (визит РТ) в ходе тестирования на беговой дорожке в группе милдроната составил $24,88 \pm 66,69$ метра, в то же время в группе пациентов, получавших плацебо, этот показатель в среднем составил $10,61 \pm 51,42$ метра. Разница между группами лечения была несущественной (p -значение = 0,265).

Обсуждение

В начале исследования пациенты обеих групп лечения были сравнимы в отношении демографических данных, анамнеза болезни, данных медицинского анамнеза и курения. Как видно в таблице 4, функциональная способность пациентов в обеих исследуемых группах была одинаковой - ACD в группе милдроната составляло 371 метр, а в группе плацебо - 368 метров.

Наши данные о динамике ACD и ICD в ходе лечения необходимо использовать для проверки гипотезы преимущества милдроната, т.е. превосходит милдронат плацебо или нет в отношении лечения перемежающейся хромоты у пациентов с БПА.

Наше исследование показывает, что милдронат эффективно увеличивает максимальное расстояние ходьбы у пациентов с БПА. Средний показатель изменений ACD в ходе тестирования на беговой дорожке по сравнению с ACD до (визит рандомизации) и после 24 недель двойной слепой терапии составил $231,22 (\pm 179,02)$ метра в группе милдроната и $126,67 (\pm 120,72)$ метра в группе плацебо. Разница ACD между группами лечения была существенной (p -значение = 0,026).

Эффективность милдроната увеличивается с продолжительностью лечения (таблица 3 и таблица 5), однако изменения ACD до и после лечения между группами милдроната и плацебо становятся наиболее существенными только после 12 недель (p -значение = 0,003).

Данные об изменениях ICD после 24 недель одинаковы ($123,93 \pm 114,73$ метра в группе милдроната и в среднем $50,30 \pm 62,56$ метра в группе плацебо). Разница между группами лечения была существенной (p -значение = 0,033). Следует отметить, что расстояние ходьбы без боли также увеличивается с продолжительностью лечения милдронатом, и после 12 недель (Таблица 6) различия ICD между группами лечения становятся существенными (p -значение = 0,025).

Вышеизложенные данные подтверждают превосходство милдроната, т.е. преимущество лечения милдронатом (1 г/день) в сочетании со стандартной терапией для улучшения переносимости физической нагрузки у пациентов с БПА по сравнению с лечением плацебо в сочетании со стандартной терапией.

Было установлено, что даже через один месяц после прекращения лечения (визит РТ) наблюдалась существенная разница между группами лечения в отношении среднего показателя изменений ACD (один месяц после прекращения лечения минус 24 недели двойной слепой терапии): в группе милдроната изменения в среднем составили $19,68 (\pm 85,58)$ метра, в группе плацебо - $31,43 (\pm 79,17)$ метра. Разница между группами лечения была существенной (p -значение = 0,032).

Это открытие относительно стабилизации увеличения переносимости физической нагрузки даже через 1 месяц после прекращения лечения милдронатом следует подчеркнуть в контексте долгосрочного применения милдроната, поскольку вопрос о продолжительности курса лечения всё ещё обсуждается.

В нашей предыдущей публикации [7] было показано, что применение милдроната у пациентов с коронарной болезнью сердца было безопасным и эффективным в течение 12-месячного исследования. Однако в ежедневной практике наиболее выгодным в отношении безопасности и финансовом отношении является лекарство, которое можно применять в течение продолжительного периода с периодическими перерывами, но без потери терапевтического эффекта.

Очевидно, милдронат отвечает этим требованиям. По крайней мере, результаты этого исследования показали, что перерыв в курсе лечения милдронатом на 4 недели может оказаться приемлемым в случае долгосрочного применения милдроната.

Таким образом, результаты MI&CI полностью подтверждают, что милдронат является корректором метабо-

Таблица 5.

Описательная статистика изменений ACD [в метрах]

Показатель		Группа лечения		
		Милдронат	Плацебо	
Изменения ACD, визит T4 - визит R	Достоверное N	27	30	p - значение = 0,141
	Минимум [м]	-55,00	-44,00	
	Максимум [м]	380,00	313,00	
	Среднее [м]	85,04	54,67	
	Станд. отклонение [м]	93,44	82,31	
Изменения ACD, визит T12 - визит R	Достоверное N	27	30	p - значение = 0,003
	Минимум [м]	-38,00	-71,00	
	Максимум [м]	599,00	338,00	
	Среднее [м]	176,07	67,67	
	Станд. отклонение [м]	154,85	89,69	
Изменения ACD, визит РТ - визит T24	Достоверное N	25	28	p - значение = 0,032
	Минимум [м]	-201,00	-185,00	
	Максимум [м]	195,00	129,00	
	Среднее [м]	19,68	-31,43	
	Станд. отклонение [м]	85,58	79,17	

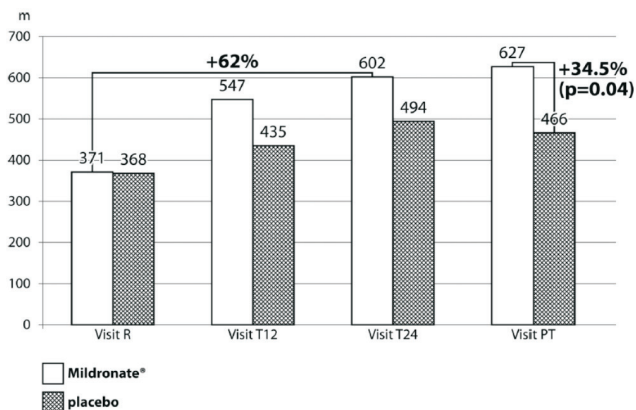


Рисунок 1. Абсолютное расстояние перемежающейся хромоты в ходе тестирования на беговой дорожке на визите рандомизации (визит R), в ходе курса лечения (визиты T12; T24) и 1 месяц после прекращения двойной слепой терапии (визит РТ).

лизма, улучшающим переносимость физической нагрузки и качество жизни у пациентов с БПА.

Эти клинические следствия подкреплены теоретическими соображениями, экспериментальными данными и предыдущими клиническими находками относительно действия милдроната.

Таблица 6.

Описательная статистика изменений начального расстояния перемежающейся хромоты [в метрах]

		Treatment group		p-значение
		Милдронат	Плацебо	
Изменения ICD, визит T12-визит R	Достоверное N	27	30	= 0,025
	Минимум [м]	-56,00	-159,00	
	Максимум [м]	440,00	113,00	
	Среднее [м]	89,26	23,03	
	Станд. отклонение [м]	105,78	57,73	
Изменения ICD, визит T24-визит R	Достоверное N	27	30	= 0,033
	Минимум [м]	0	-106,00	
	Максимум [м]	356,00	187,00	
	Среднее [м]	123,93	50,30	
	Станд. отклонение [м]	114,73	62,56	
Изменения ICD, визит RT-визит T24	Достоверное N	25	28	= 0,265
	Минимум [м]	-96,00	-75,00	
	Максимум [м]	224,00	158,00	
	Среднее [м]	24,88	10,61	
	Станд. отклонение [м]	66,69	51,42	

Например, результаты исследований на животных показывают, что милдронат может оказать благоприятный эффект при ишемии миокарда и гипоксии, поскольку способствует утилизации глюкозы и предотвращает

аккумуляцию метаболитов жирных кислот (длинноцепочечный ацилкарнитин). Также милдронат уменьшает бета-окисление свободных жирных кислот вследствие ингибирования синтеза карнитина. Таким образом, ингибирование бета-окисления может быть вовлечено в механизм протективного действия милдроната против обусловленных ишемией метаболических нарушений в волокнах скелетной мускулатуры.

Заключения

1. Данное исследование обнаруживает преимущество лечения милдронатом (1 г/день) в сочетании со стандартной терапией для улучшения переносимости физической нагрузки у пациентов с БПА по сравнению с лечением плацебо в сочетании со стандартной терапией.

2. Милдронат существенно увеличивает как абсолютное расстояние перемежающейся хромоты (максимальное расстояние ходьбы), так и начальное расстояние перемежающейся хромоты (расстояние ходьбы без боли) по сравнению с таковыми в группе плацебо.

3. Через один месяц после прекращения лечения милдронатом эффект лекарства в отношении переносимости физической нагрузки остаётся на том же уровне, как и после 24 недель лечения милдронатом.

4. Милдронат является эффективным лекарством для лечения пациентов с болезнью периферических артерий, улучшающим их функциональные способности и качество жизни.

5. Тестирование на бегущей дорожке является объективным средством для измерения степени функциональных нарушений и для оценки терапевтического эффекта лечения.

ACD и ICD являются достоверными измерениями с хорошей воспроизводимостью результатов.

Ссылки

- 1 Vizir VA. Clinical aspects of mildronate use in cardiology. Metabolic treatment: clinical aspects of use. Proc. of the 3rd international symposium "Cerebro-cardial pathology: news in diagnostics and treatment", Sudak, 26-29 April, 2001: 21.
- 2 Skarda I, Klincāre D, Dzērve V, Vitols A, Kukulis I. Modulation of myocardial energy metabolism with Mildronate - an effective approach in the treatment of chronic heart failure. Proceedings of Latvian Academy of Sciences 2001; 55, 2/3: 73-79.
- 3 Kutishenko NP, Dmitrieva NA, Lukina JV, Kozireva MP, Semyonova YE, Deev AD, et al. Influence of mildronate on efficiency of antianginal therapy in patients with stable burden angina. Rational Pharmacother Cardiol 2005;2: 37-42 (in Russian).
- 4 Sergienko IV, Bugriy ME, Balahonova TV, Tkachev GA, Sergienko VB. The possibility of usage of metabolic correction therapy in patients with ischemic heart disease and heart failure. Rational Pharmacother Cardiol 2007; 4: 25-31 (in Russian).
- 5 Dzerve V, Matisone D, Kukulis I, Romanova J, Putane L, Grabauskiene V, et al. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (I st report). Seminars in Cardiology 2005; 11 (2): 56-64.
- 6 Dzerve V, Kukulis I, Matisone D, Romanova J, Putane L, Grabauskiene V, et al. Influence of mildronate on my-ocardial contractility in patients with chronic heart failure: results of a clinical trial (the 2nd report). Ukrainiskij kardiologiceskij zurnal 2005;6: 91-96 (in Russian).
- 7 Dzerve V, Pozdnjakov V, Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of long term clinical trial. Seminars in Cardiovascular Medicine 2010; 16: 3.
- 8 Dzerve V. Efficiency of Mildronate in treatment of ischemic heart disease. Zdorovje Ukraini 2010;7 (236) (in Russian).
- 9 Dzerve V, Pozdnjakov J. Efficiency of Mildronate in treatment of angina in combination with standard therapy. Profilakticeskaja medicina 2010;3: 46-47 (in Russian).
- 10 Karpov RS, Koshelskaja OA, Vrublevskij AV, Sokolov AA, Teplakov AT, Skarda I, et al. Clinical efficacy and safety of mildronate in the treatment of chronic heart failure of patients with ischemic heart disease. Kardiologija 2000; 6: 69-74 (in Russian).
- 11 Sjakste, Kalvinsh I. Mildronate: an antiischemic drug with multiple indications. Pharmacologyonline 2006; 1:1-18.
- 12 Vitols A, Voita D, Dzerve V. Mildronate improves carotid baroreceptor reflex function in patients with chronic heart failure. Seminars in Cardiovascular Medicine 2008; 13:6.
- 13 Dziak LA, Golik VA. Use of mildronate for the treatment of patients with circulatory encephalopathy against a background of stenosis of major arteries of the head. Lik Sprava 2003;5-6: 98-101 (in Russian).
- 14 Sergienko IV, Kukharchuk VV, Gabrusenko SA, Malachov VV, Masenko VP, Tripoten MI, et al. The assessment of effects of combined therapy with mildronate on lipid profile, inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease. Rational Pharmacother Card 2007;3: 10-14 (in Russian).
- 15 Maksimova MJ, Fedorova TN. Mildronate effectiveness in ischemic stroke. Nevrologiceskij zurnal 2008;13 (2);33-38 (in Russian).
- 16 Mihin VP, Hlebodarov FE. Prespectives of Mildronate use in patients with cardiovascular disorders. Rossiskij kardio-logiceskij zurnal 2010;4: 150-168 (in Russian).
- 17 Olin JW, Sealove BA. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. Mayo Clin Proc 2010;85: 678-692.

- 18 Matsumoto T, Iwasa K, Kyuragi R, Honma K, Guntani A, Ohmine T, et al. The efficacy of oral beraprost sodium, a prostaglandin I₂ analogue, for treating перемежающейся хромоты in patients with arteriosclerosis obliterans. *Int Angiol* 2010;29(suppl 2): 49-54.
- 19 Sugimoto I, Ohta T, Ishibashi H, Iwata H, Yamada T, Tadakoshi M et al. Conservative treatment for patients with перемежающейся хромоты. *Int Angiol* 2010; 29(suppl2): 55-60.
- 20 Leyon JJ, Jaiveer S, Connolly DL, Babu S. Statin prescription is essential in peripheral vascular disease. *J VascInterv Radiol* 2010;21: 175-177.
- 21 Andreozzi GM. Propionyl L-carnitine: перемежающейся хромоты and peripheral arterial disease. *Expert Opin Pharmacother* 2010;10: 2697-2707.
- 22 Mangiafico RA, Fiore CE. Current management of перемежающейся хромоты: the role of pharmacological and nonpharmacological symptom-directed therapies. *CurrVasc Pharmacol* 2009; 7: 394-413.
- 23 Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in перемежающейся хромоты: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur JVasc Endovasc Surg*2009;38: 463-474.
- 24 Gorbunov GN. Experience of Mildronate use in treatment of patients with atherosclerosis obliterans of leg arteries. *Terra Medica* 1997;1: 42-43 (in Russian).
-