

SIRDS ENERĢĒTISKĀ METABOLISMA KOREKCIJA IŠĒMIJAS APSTĀKĻOS – KLĪNISKA NEPIECIEŠAMĪBA SEKUNDĀRAS PROFILAKSES GADĪJUMĀ

Vilnis Dzērve,

Dr. med., kardiologs, vadošais pētnieks

LU Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūts

DAŽI FAKTI PAR VESELAS SIRDS FUNKCIJĀM UN ENERĢĒTISKO METABOLISMU (1)

Sirds galvenā funkcija ir sūknēt asinis, veicot mehānisku darbu. Sirdij nepieciešams ļoti daudz enerģijas, jo diennaktī sirds pārsūknē aptuveni 17 000 litru asiņu un saraujas ap 100 000 reižu. Šī enerģija rodas sirds muskulatūras enerģētiskā vielmaiņā. Sirds sastāv apmēram no 1 miljarda šūnu (kardiomiocīti). Lai nodrošinātu sirds spēju

nepārtraukti sarauties, barības vielu nogādei no asinīm uz šūnām jābūt bez pārtraukumiem.

Tas attiecas arī uz skeleta muskulatūru – lai mēs varētu kustēties, strādāt, sportot utt., jānotiek nepārtrauktai vielu piegādei muskuļšūnām. Skeleta muskulatūra pēc apjoma veido aptuveni 40% cilvēka ķermeņa masas un prasa 20 un vairāk reižu lielāku apasiņošanu darba laikā, salīdzinot ar miera stāvokli. Darba laikā muskulatūra var patērēt līdz 90% tā daudzuma, ko sirds spēj sūknēt. Tas nozīmē, ka slodzes laikā sirds un asinsrites sistēma funkcionē galvenokārt skeleta muskuļu vajadzību ap-

mierināšanai.

Galvenā enerģijas ražošanas vieta šūnās ir mitohondriji, kas aizņem ap 30% kardiomiocītu tilpuma un saražo ap 95% nepieciešamās enerģijas. Sirds ik dienu saražo un iztērē ATF, kas svērtu 15 reižu vairāk par pašu sirdi. Normālos apstākļos, kad nav skābekļa trūkuma, enerģija miokardā adenozīntrifosfāta (ATF) veidā tiek ražota pamatā no taukskābēm (TS) un glikozes. Pēc nervu sistēmas signāla atbilstoši nepieciešamībai notiek TS mobilizācija, ar karnitīna palīdzību aktivējas to transports caur mitohondriju membrānām, tur arī nonāk pietiekams

skābekļa daudzums. Taukskābju β oksidācijā mitohondrijos veidojas acilkoenzīms A (acil-KoA), kas iesaistās Krebsa ciklā, kur arī top ATF.

Cits enerģijas avots ir aerobā vai anaerobā glikozes oksidēšanās. Starp taukskābju un glikozes metabolismu pastāv dinamisks līdzsvars, ko formulējis angļu profesors Filips Rands (Randla līdzsvars) (2), kura būtība izpaužas divos galvenos procesos:

- glikozes uzņemšana pastiprina glikozes oksidāciju, papildina glikozes un tauku rezerves, kā arī **inhibē taukskābju oksidāciju**;
- taukskābju uzņemšana aktivē to oksidāciju un uzkrāšanu, bet **inhibē glikozes oksidāciju**. Randla līdzsvara ietekmēšanai ir būtiska nozīme sirds išēmijas gadījumā.

ENERĢĒTISKAIS METABOLISMS IŠĒMIJAS GADĪJUMĀ

Miokarda išēmiju nosaka neatbilstība starp koronāro plūsmu un miokarda metaboliskām prasībām, proti, piegādes vai prasību ierosināta išēmija (3). Miokarda išēmijas patofizioloģiskie mehānismi ir daudzveidīgi.

Piegādes ierosināta išēmija saistīta ne vien ar lielo epikardiālo vainagartēriju caurlaidības samazināšanos, bet arī ar mikrovaskulārās gultnes pārmaiņām, spazmu veidošanos koronāros asinsvados, kā arī ekstravaskulāru kompresiju.

Prasību ierosinātu išēmiju nosaka sirdsdarbības frekvence, asinsspiediens, miokarda sienas iestiepums, kontraktilitāte un sistoliskais sienas stress. Abos išēmijas gadījumos veidojas miokarda hipoksija ar nepietiekamu enerģijas ražošanu.

Išēmijas apstākļos, īpaši akūtā situācijā, svarīgas ir bioķīmiskās pārmaiņas audos: pieaug noradrenalīna un adrenalīna, brīvo taukskābju, steroīd hormonu līmenis asinīs, pieaug glikozes līmenis, un pazeminās insulīna līmenis plazmā. Šajā bioķīmisko pārmaiņu kaskādē visbīstamākā ir brīvo

taukskābju (BT) daudzuma palielināšanās, ko ierosina paaugstinātais kateholamīnu līmenis. Īso un garo ķēžu taukskābes iekļūst mitohondrijos, taču to oksidēšanai šūnā nepietiek skābekļa. Tāpēc išēmizēto audu šūnu mitohondrijos uzkrājas neoksidētie TS metabolīti – acilkarnitīns un acil-KoA, kas bloķē ATF transportu no mitohondrijiem uz citosolu, kā arī degradējoši iedarbojas uz šūnu membrānām, kas var izraisīt išēmizēto šūnu bojāeju.

Pieaugusī BT koncentrācija palielina prasību pēc skābekļa, jo BT:

- kavē kardiomiocītu spēju izmantot citus enerģijas ražošanas avotus – glikozi, laktātu un piruvātu (Randla līdzsvars);
- pastiprina BT uzņemšanu un oksidāciju (Randla līdzsvars);
- kavē ATF transportu un tā izmantošanu. Tādējādi BT išēmijas apstākļos palielina enerģijas deficītu miokardā.

Lai korigētu mainīto metabolismu išēmizētās šūnās, nepieciešams ierobežot garo ķēžu TS plūsmu caur mitohondriju membrānām, vienlaikus aktivējot alternatīvu enerģijas ražošanas mehānismu šūnās – glikozes oksidāciju. Skābekļa nepietiekamības gadījumā izdevīgāk ir izmantot glikozes, nevis TS oksidēšanu, jo šim procesam nepieciešams mazāk skābekļa. ATF ražošanai aerobās glikolīzes veidā nepieciešams par 12% mazāk skābekļa nekā ATF ražošanai, oksidējoties TS.

Diemžēl pieauguša cilvēka sirds zaudējusi spēju pārslēgt enerģijas ražošanas veidu no taukskābju oksidācijas uz ogļhidrātu oksidāciju un otrādi, kā tas notiek augļa sirdī. Išēmijas apstākļos (apgāde <50%) audos turpinās enerģijas iegūšana no taukskābju oksidācijas neraugoties uz piruvāta un laktāta klātieni (glikolīze); acil-KoA un acilkarnitīna uzkrāšanās bloķē adenīnukleotidtransferāzes (ATF sūknis) darbību; ATF transports un izmantošana ir kavēta.

ENERĢĒTISKĀ METABOLISMA KOREKCIJAS IESPĒJAS

Minētie fakti par enerģētiskā metabolisma apstākļiem išēmijas gadījumā liek domāt par enerģētiskā metabolisma korekciju “piespiedu kārtā”, t.i., ievadot attiecīgus medikamentus. Zinot, ka išēmizētā zonā trūkst skābekļa un enerģētiskais metabolisms ir apgrūtināts, varētu mēģināt to uzlabot:

- ievadot metabolītus (metaboliskā terapija) vai
- korigēt metabolismu ekonomiskākas enerģijas ražošanas virzienā (ārstēšana ar fermentu inhibitoriem vai aktivatoriem – metabolisma korektoriem).

Tomēr klīniskā prakse pierādījusi, ka ārstēšana ar metabolītiem nav pietiekami efektīva, jo tos nepieciešams ievadīt lielā daudzumā, pie kam, izņemot glikozi, metālu jonus un insulīnu, parenterāli nav iespējams ievadīt organismam nepieciešamā substrāta daudzumu pilnvērtīgai šūnu izdzīvošanai išēmijas apstākļos. Turpretī metabolisma korektori nav bioķīmisko reakciju substrāti, tie nomāc aktīvos fermentus vai atjauno bloķēto fermentu darbību (statīni, AKE inhibitori, taukskābju β oksidācijas parciālie inhibitori u.c.).

Mūsdienu skatījumā “ideālam” metaboliskam preparātam būtu jānovērš liela daudzuma neoksidētu BT uzkrāšanās šūnās (šūnu membrānu bojājuma novēršana), jāaktivē glikozes uztveršana un oksidēšana šūnās, jānomāc laktāta veidošanās un jāveicina piruvāta oksidēšana, kā arī jāspēj kavēt aktivētu skābekļa formu veidošanās (oksidatīvā stresa novēršana). Vislielākā mērā par “ideālu” metabolisko preparātu var uzskatīt labi zināmo Mildronātu® (meldoniju), jo tas lielākā vai mazākā pakāpē ietekmē visu iepriekš minēto metabolismu.

MILDRONĀTA® CITOPROTEKCIJAS PAMATMEHĀNISMI MIOKARDA IŠĒMIJAS GADĪJUMĀ

1. Karnitīna līmeņa pazemināšana

Mildronāts® pieder pie citoprotektoru-antihipoksantu grupas, kas nodrošina dažādu organisma šūnu aizsardzību un piegādā enerģiju išēmijas un palielinātas slodzes apstākļos. Mildronāts® ir γ butiro-betaīna (GBB) – pēdējā karnitīna biosintēzes ķēdes fermenta cilvēka un dzīvnieku organismā – konkurentais inhibitors. Tāpēc preparāts atgriezeniski pazemina karnitīna koncentrāciju plazmā.

Vienīgais zināmais medikaments pasaulē, kas cilvēka organismā pazemina karnitīna līmeni, ir Mildronāts®. Mildronāts® išēmijas apstākļos palēnina garo ķēžu TS iekļūšanu un uzkrāšanos mitohondrijos, novēršot ATF transporta blokādi no mitohondrijiem uz citosolu, kā arī mitohondriju membrānu bojājumus saistībā ar aktivēto TS (acilkarnitīns un acil-KoA) deterģēniskām īpašībām. Līdz ar ierobežoto TS transportu un oksidāciju to koncentrācija citosolā palielinās, kas ir alternatīvās enerģijas ražošanas ieslēgšanas signāls, lai izmantotu aerobo glikolīzi.

Mildronāts® aktivē divus svarīgākos aerobās glikolīzes fermentus – heksokināzi un piruvātdehidrogenāzi, kas iesaista no cukuriem veidoto piruvātu Krebsa ciklā, novēršot laktāta veidošanos. Mildronāta® ietekmē ne tikai palielinās šo fermentu aktivitāte, bet arī notiek to biosintēze.

Mildronāts®, tēlaini izsakoties, "trenē" šūnas izmantot glikozi išēmijas gadījumā, nodrošinot šīs spējas arī citosolā un mitohondriju matricē.

Karnitīna līmeņa pazemināšanās cilvēka organismu ietekmē divējādi. Ierobežota karnitīna pieejamība citosolā pazemina garo ķēžu taukskābju aktivācijas un transporta ātrumu uz to oksidēšanās vietu mitohondrijos, mazinot išēmiskos

šūnu bojājumus atkārtotas išemizācijas gadījumā, piemēram, slodzes stenokardijas apstākļos (t.s. prekondicionēšanas fenomēns). Prekondicionēšanas fenomēns ir sirds spēja izturēt atkārtotu išēmisku periodu ar īslaicīgiem asinsapgādes traucējumiem. Šāda asinsplūsmas ierobežošana ļauj šūnām regulēt fermentu un receptoru sistēmas darbu, lai izdzīvotu ilgstošā išēmijas periodā un atjaunotu funkciju reperfūzijas laikā.

2. Vazodilatācijas mehānisms

Mildronāta® ietekmē paaugstinās karnitīna priekšteča – GBB koncentrācija plazmā. GBB un galvenokārt tā esteri veicina slāpekļa oksīda (NO), kas ir galvenais asinsvadu tonusu regulējošais faktors un ietekmē arī trombocītu agregāciju un eritrocītu elastību, biosintēzi. Jāuzsver, ka NO raksturīga īpatnība ir tā spēja ātri (ne mazāk kā 5 sekundēs) difundēt caur to sintezējušās šūnas membrānu starpšūnu telpā un viegli (bez receptoru līdzdalības) iekļūt mērķšūnās. Šūnā tas aktivējas viens pats un inhibē citus fermentus, piedaloties intracelulārās funkcijās, un faktiski darbojas par lokālu signālmolekulu.

NO ir ļoti spēcīgs vazodilatators, kas tiek sintezēts asinsvadu sienas endotēlijā, ātri iekļūst subendoteliālā telpā un iedarbojas uz asinsvadu gludās muskulatūras šūnām. NO molekula atbilstoši guanilātciklāzes aktivācijas mehānismam pazemina intracelulārā kalcija līmeni. Tas izraisa asinsvadu gludās muskulatūras šūnu atslābumu, mikrocirkulācijas un endoteliālo funkciju uzlabošanu.

Mildronāta® terapeitiskā un aizsargājošā iedarbība izpaužas ar ietekmi uz enerģētiskās ķēdes metaboliskiem posmiem, nodrošinot pilnvērtīgāku šūnas funkcionēšanu skābekļa nepietiekamības apstākļos. Mildronāta® antiišēmiskie efekti tiek iegūti, pavājinot taukskābju oksidēšanas intensitāti išēmijas apstākļos (skābekļa ekonomija), glikozes uztveršanas un oksidēšanas mehānismu aktivāciju enerģijas ražošanai, farmakoloģisko "treniņu" (prekondicionēšanas, kompensā-

torisku mehānismu ieslēgšana – treniņš ar karnitīna sintēzes nomākšanas starpniecību), veicinot slāpekļa oksīda biosintēzes indukciju un pēc vazoaktīvas ietekmes mazinoties perifēriskai asinsvadu pretestībai.

No teiktā izriet, ka ne tikai pieļaujama, bet absolūti nepieciešama Mildronāta® lietošana išēmisku slimību klīnikā, jo var gaidīt sirds un skeleta muskulatūras darbaspēju uzlabošanu, perifērisko asinsvadu tonusa mazināšanos pacientiem ar koronāro sirds slimību un perifērisko artēriju slimību.

Tomēr no klīnicista viedokļa, lai arī cik perfekti būtu pamatoti preparāta darbības mehānismi un to izpausmju pieļāvumi, zināšanas par tiem nav nekā vērtas, ja šī darbība netiek pierādīta klīnikā atbilstoši uz pierādījumiem balstītas medicīnas kritērijiem.

Turpmāk analizēti klīniskie Mildronāta® efektivitātes un lietošanas drošības pētījumi.

MILDRONĀTA® LIETOŠANA ATBILSTOŠI UZ PIERĀDĪJUMIEM BALSTĪTAS MEDICĪNAS KRITĒRIJIEM

Uz pierādījumiem balstīta medicīna

Pirms analizējam preparāta klīnisko nozīmību, nepieciešams atzīmēt dažus principus, kas jāievēro, vērtējot tā vai cita medikamenta vietu klīnikā. Runa ir par to, vai attiecīgais preparāts iztur uz pierādījumiem balstītas medicīnas prasības vai nē. Jāatzīmē, ka terminu *evidence-based medicine* pirmo reizi 1990. gadā piedāvāja Makmāstera universitātes zinātnieki (Toronto), un tas nozīmē medicīnu, kuras pamatā ir pētniecības rezultātu salīdzināšana, apkopošana un pierādījumu izplatīšana, lai tos izmantotu slimnieku labā. Uz pierādījumiem balstītas medicīnas uzdevums ir pārvērst zinātnisko pētījumu rezultātus konkrētos klīniskos ieteikumos ārstiem. Klīniskos ieteikumus pēc to nozīmības iedala klasēs. Preparātu

iedalījums attiecīgās klasēs atkarīgs no tā, kāda līmeņa pierādījumi iegūti klīniskos pētījumos. Pierādījumu līmenis tiek iedalīts arī atkarībā no pētījumu rezultātu ticamības (skat tabulu) [4].

No teiktā izriet, ka patlaban jebkura preparāta lietošanas nepieciešamība klīnikā jāvērtē no tā, kurai ieteikumu klasei tas atbilst un kāda līmeņa pētījumu rezultāti (pierādījumi) apstiprina preparāta iedalījumu tajā vai citā klasē.

KURAI IETEIKUMU KLAŠEI ATBILST MILDROŅĀTA[®] LIETOŠANA KLĪNIKĀ, UN KĀDA LĪMEŅA PIERĀDĪJUMI TO APSTIPRINA?

Mildronāta[®] klīnisko pētījumu ideja galvenokārt balstīta uz loģisku hipotēzi un tai sekojošu secinājumu: ja tiešām Mildronāta[®] darbības mehānismi saistīti ar enerģētiskās vielmaiņas pārstrukturizāciju un citoprotekciju (išēmijas apstākļos), klīniski tam vajadzētu izpausties ar sirds muskulatūras un skeleta muskulatūras darbaspēju uzlabošanu. Minētās hipotēzes pārbaudei veikti vairāki uz pierādījumiem balstītas medicīnas prasībām atbilstoši pētījumi, kas publicēti pēdējo 15 gadu laikā. Pirmā šādām prasībām atbilstošu pētījumu grupa vēltīta Mildronāta[®] lietošanas pētniecībai pacientiem ar hronisku sirds mazspēju (HSM):

- 1) dubultakls nejaušināts, placebo kontrolēts pētījums, kas ilga 6 nedēļas, iekļaujot 120 koronārās sirds slimības (KSS) pacientus ar 2. funkcionālās klases HSM (1995). Pētījumi notika divos centros – Rīgā un Tomskā (Krievija) (5);
- 2) dubultakls nejaušināts, placebo kontrolēts IV fāzes pētījums, kas ilga 6 mēnešus, iekļaujot 120 KSS pacientus ar 2.–3. funkcionālās klases HSM (2002–2003). Pētījumi notika divos centros – Rīgā un Kauņā (6).

Tabula

Klīnisko ieteikumu klases	
I klase	Ir pierādījumi un/vai vispārāzīts uzskats, ka iedarbība vai preparāts ir lietošanai derīgi un efektīvi.
II klase	Pierādījumi un uzskati par iedarbības vai preparāta lietošanas lietderīgumu ir dažādi.
Ila	Pierādījumi/uzskati par lietošanas lietderīgumu ir pietiekami.
Ilb	Efektivitāte nepietiekami plaši pierādīta.
III klase	Ir pierādījumi un/vai vispārāzīts uzskats, ka iedarbība vai preparāts ir lietošanai neefektīvi un iespējamās nopietnas blaknes.
Pierādījumu līmeņi	
A līmenis	Pierādījumi ar augstu ticamību, kuri iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par ko veikta metaanalīze.
B līmenis	Pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontrolgrupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi).
C līmenis	Pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontrolgrupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi).
D līmenis	Nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums.

Pirmā no minētiem pētījumiem tika salīdzināta dažādu Mildronāta[®] (M) devu (0,5 g/d; 1,0 g/d; 1,5 g/d) ietekme uz sirds sistolisko funkciju un slodzes panesību. Pētījums pierādīja, ka hipotēze par M labvēlīgo iedarbību uz sirds un skeleta muskulatūras darbaspējām attaisnojas un ka vēlāmai M dienas devai vajadzētu būt 1,0 g/d. Šo secinājumu pamatoja šādi objektīvi rādītāji:

- 1) nav statistiski ticamas veloergometrijas un ehokardiogrāfijas pārmaiņu atšķirības, lietojot M 0,5 g/d vai placebo;
- 2) 63–78% pacientu M 1,0 g/d grupā novērota pāreja no 2. funkcionālās klases uz pirmo, placebo grupā – 27%;
- 3) M grupā 1,0 g/d maksimālā velo-

ergometriskā slodze pieauga par $15,5 \pm 4,4$ W, darba ilgums – par $1,9 \pm 0,4$ min;

- 4) kreisā kambara izviedes frakcija M 1,0 g/d grupā pieauga par 15,9%.

Nav statistiski ticamu veloergometrijas datu atšķirības M 1,0 g/d un M 1,5 g/d grupā.

Otrā pusgadu ilgušā pētījuma mērķis bija novērtēt kombinētas terapijas Mildronāts[®] + AKE inhibitora (lizinopriils) priekšrocības hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā, salīdzinot ar AKE inhibitora (lizinopriila) viena paša lietošanu, kā arī novērtēt šīs terapijas panesību jeb lietošanas drošumu, t.i., iespējamo ne-labvēlīgo iedarbību uz organismu. Mildronāta[®] pievienošana pamatterapijai statistiski ticami pierādīja fiziskās slodzes tolerances pieaugumu, miokarda

kontraktīlo īpašību uzlabošanas, asinsvadu perifēriskās pretestības samazināšanas, kā arī simptomu mazināšanas un dzīves kvalitātes uzlabošanas. Jāpiebilst, ka visefektīvākās minēto rādītāju izmaiņas tika konstatētas, pievienojot Mildronātu® 1,0 g/d. Ņemot vērā endotēlija disfunkcijas nozīmi HSM patoģenēzē, klīnikai būtiska atrade ir, ka sirds mazspējas slimniekiem Mildronāts® veicina asinsvadu perifēriskās pretestības samazināšanu un endotēlijatkarīgo vazodilatāciju (7, 8). Pēdējos gados publicēti dati par vēl 3 starptautiskiem pētījumiem par Mildronāta® efektivitāti un lietošanas drošumu KSS pacientiem. Šie pētījumi atbilst visiem uz pierādījumiem balstītas medicīnas kritērijiem:

- MILSS II (2009) – Mildronāta® efektivitāte un drošums, ārstējot hronisku koronāro sirds slimību (stabilu stenokardiju) 12 mēnešus, pētījumi veikti 4 valstu 37 centros, piedaloties 278 pacientiem (9);
- MILSS I (2010) – Mildronāta® efektivitāte un drošums, ārstējot hronisku koronāro sirds slimību (stabilu stenokardiju) 3 mēnešus, pētījumi 4 valstu 74 centros, piedaloties 512 pacientiem (10);
- MI&CI (2010) – Mildronāta® lietošanas efektivitāte un drošums slimniekiem ar mijklibošānu (*claudicatio intermittens*), 6 mēnešus ilgs viena centra pētījums, piedaloties 62 pacientiem (11)
- MILSS II pētījumā, salīdzinot divas pacientu grupas – to, kas saņēma stabilas stenokardijas standartterapiju, un to, kas bez pamatterapijas saņēma vēl Mildronātu®, redzams, ka veloergometrijas slodzes ilgums Mildronāta® grupā būtiski pieaug pēc 12 mēnešu terapijas, kamēr placebo grupā tas praktiski nemainās.

Arī visi sekundārie efektivitātes kritēriji pēc terapijas ir statistiski ticami labvēlīgāki Mildronāta® grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Sevišķi jāatzīmē Mildronāta® lietošanas drošums, jo, lietojot to veselu gadu,

netika konstatētas būtiskas blaknes, kas saistītas tieši ar šā preparāta lietošanu.

Pētījumā MILSS I galvenā uzmanība tika veltīta Mildronāta® efektīvās devas noteikšanai KSS pacientiem ar stabilu stenokardiju. Trīs mēnešu terapija pierādīja, ka slodzes ilguma pārmaiņas (pieaugums) pacientiem, kas papildus pamatterapijai saņēma Mildronātu®, palielinās līdz ar Mildronāta® devas pieaugumu no 100 mg/d līdz 1000 mg/d, salīdzinot ar placebo grupu. Devu palielinot, slodzes ilguma pieaugums vairs nepalielinās, pat nedaudz samazinās. Placebo grupā slodzes ilguma rādītāji nemainās.


Atsevišķi jāmin pētījums MI&CI, kas bija veltīts slodzes panesības pētījumiem pacientiem ar perifēro artēriju slimību (PAS). Slodzes rādītājus pacientiem noteica, izmantojot slidošā celiņa metodi. Par primāro efektivitātes kritēriju lietoja maksimāli iespējamo noieto attālumu metros. Par slodzes pārtraukšanas kritēriju izmantoja nepārvaramas sāpes ikros (*claudicatio*). Pēc ārstēšanas pacientiem, kam papildus pamatterapijai pievienoja Mildronātu®, slodzes panesība pieauga statistiski ticami vairāk nekā placebo grupā: Mildronāta® grupā 231,22±179,02 m, placebo grupā 126,67±120,72 m, (p=0,026).

Būtiski piebilst, ka MI&CI pētījumā tika konstatēta ilgstoša Mildronāta® ietekmes saglabāšanās pēc pētījuma pārtraukšanas. Mildronāta® grupā absolūtais noietais attālums vēl mēnesi pēc terapijas pārtraukšanas saglabājās tādā pašā līmenī un pat nedaudz vairāk (627 m) nekā pēc 6 mēnešu terapijas (602 m), kamēr placebo grupā tas samazinājās (no 494 m līdz 466 m).

Šo kontrolēto paralēlo grupu dubultaklo, nejaudināto pētījumu rezultāti apstiprina, ka Mildronāts® KSS un PAS pacientiem veicina fiziskās slodzes panesības pieaugumu.

Tādējādi nopietnu pētījumu rezultāti nepārprotami apstiprina Mildronāta® vietu hroniskas koronārās sirds slimības, sirds mazspējas un perifēro artēriju slimības terapijā, jo tie apstiprina Mildronāta® pozitīvo ietekmi uz slodzes panesību, miokarda kontraktilitāti, perifēro asins-

riti un dzīves kvalitāti, lietojot to papildus pamatterapijai. Mildronāts® ir drošs, tas kontrindicēts tikai paaugstinātas jutības pret aktīvo vielu gadījumā, un tā lietošana iespējama dažādās kombinācijās.

Mildronāta® lietošana klīnikā atbilst 1. klases ieteikumiem par metabolisma korektoru izmantošanu KSS, SM, PAS ārstēšanā, jo ir pierādījumi un vispāratzīts uzskats, ka preparāts ir lietošanai derīgs un efektīvs. Ieteikumi balstīti uz A un B pierādījumu līmeni (ir pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaudinātos klīniskos pētījumos). 

Vēres

1. Sirds enerģētiskais metabolisms un tā korekcijas iespējas. *LĀ*, 2012; 9: 9–14.
2. Randle P. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab.Rev.* 1998; 14: 263–283.
3. O' Rorke R. A. Alternative strategies for the management of chronic stable angina. *Curr. Probl. Cardiol.*, 2010; 35: 384–446.
4. Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas. *Latvijas MK* 25.05.2010 noteikumi Nr. 469.
5. Karpov R. S., Koshelskaja O. A., Vrublevskij A. V. et al. Clinical efficacy and safety of mildronate in the treatment of chronic heart failure of patients with ischemic heart disease. *Кардиология*, 2000; 6: 69–74.
6. Dzerve V., Matisone D., Kukulis I. et al. Influence of mildronate on myocardial contractility in patients with chronic heart failure: results of a clinical trial (the 2nd report). *Українській кардіологічеській журнал*, 2005; 6: 91–96.
7. Voronkov L. G., Shkurat I. A., Lutsak E. A. Mildronate effect on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure: double blind crossover study. *Rational Pharmacother. Card.*, 2008; 2: 38–40.
8. Dzerve V. et al. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (1st report). *Seminars in Cardiology*, 2005, 11, 2: 56–64.
9. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina. *Seminars in Cardiovascular medicine*, 2010, 16: 3.
10. Dzerve V. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial MILSS I. *Medicina (Kaunas)*, 2011; 47 (10): 32–39.
11. Dzerve V., Matisone D., Kukulis I. et al. p-FOX inhibition increases the exercise tolerance of patients with peripheral arterial disease: the Mildronate study. *Seminars in Cardiovascular medicine*, 2011; 17: 3.