

Реквием по милдронату (мельдонию) или самый бестолковый препарат спортивной фармакологии

Автор: Андрей Антонов

Справка.

Милдронат, действующее вещество мельдоний— метаболическое средство. По заявлениям производителя, он нормализует энергетический метаболизм клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии, поддерживает энергетический метаболизм сердца и других органов. Мельдоний (3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионат-ТНР) был синтезирован в 1975 году в Риге профессором Иваром Кальвиньшем. Формула: $C_6H_{15}N_2O_2$ Молекулярная масса 147,113.

Препарат распространён только в России и нескольких соседних постсоветских странах, он не одобрен Управлением по контролю над продуктами и лекарствами (FDA) для использования в США. (не сертифицирован, не лицензирован). Под торговой маркой «Милдронат» производится латвийской компанией Grindeks

Патент на милдронат был получен Кальвиньшем с коллективом авторов в 2002 г. 7 декабря 2011 г. распоряжением Правительства РФ мельдоний был включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. В 2021 г. исключен. С 1 января 2016 года мельдоний включён WADA в список запрещённых веществ в спорте.

Для того чтобы понять принцип действия мельдония нам необходимо обратиться к такому хорошо всем известному препарату, как L-карнитин.

L-карнитин — аминокислота, природное витаминоподобное вещество, которое по функциональности можно назвать родственным витаминам группы B и одно время его называли витамином B 11, или B т. Карнитин синтезируется в организме человека в достаточном объёме, что не позволяет причислить его к витаминам.

L-карнитин был открыт в 1905 году учеными В. С. Гулевичем и Р. П. Кримбергом, которые выделили его из мышечных тканей.

В организме человека и животных L-карнитин синтезируется из гамма-бутиробетаина под действием фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы (диоксигеназы) в печени и почках, из которых транспортируется в другие ткани и органы. L-карнитин играет важнейшую роль в энергообеспечении организма - он транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии через внутреннюю мембрану. Также он участвует в удалении их избытка из митохондрий, а затем и из цитоплазмы. Эти эффекты предупреждают развитие цитотоксического эффекта. Напомним, что жирные кислоты, в отличие от глюкозы могут метаболизироваться с выделением энергии только в митохондриях. Без помощи карнитина жирные кислоты не могут проникнуть через мембраны клеточных митохондрий.

Энергообеспечение сердца в состоянии покоя происходит преимущественно за счет окисления жирных кислот. В условиях покоя сердцу требуется: глюкозы – 31%, лактата – 28%, свободных жирных кислот – 34%, кетоновых тел и аминокислот – 7%. Учитывая, что калорийность жиров в два раза выше, чем белков и углеводов несложно подсчитать, что около 70 % энергообеспечения происходит за счет жиров.

Поэтому L-карнитин активно применяют в кардиологии, интересующимся рекомендую ознакомиться с данным обзором: Диниколантонио Дж.Дж., Лави К.Дж., Фарес Х., Менезес А.Р., Окиф Дж.Х. L-карнитин для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: систематический обзор литературы и метаанализ. РМЖ (Русский медицинский журнал. 2013;12:651.

https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/L-karnitin_dlya_vtorichnoy_profilaktiki_serdechno-sosudistyh_zabolevaniy_sistematicheskii_obzor_literatury_i_metaanaliz/#ixzz8Ot09CPyT

Также активно L-карнитин применяют и в спорте. Он упоминается во всех советских справочниках по спортивной фармакологии.

Идея И. Кальвинша заключалась в следующем. При ишемии (снижении кровообращения) миокарда, у больных может оказаться недостаточно кислорода для окисления жирных кислот, но при этом достаточно для окисления глюкозы, поскольку при окислении углеводов затрачивается меньше кислорода в расчёте на одну молекулу АТФ, чем при окислении жирных кислот. Ведь глюкоза содержит 6 атомов кислорода – по одному на каждый атом углерода, а любая жирная кислота – всего 2 атома кислорода в карбоксильной группе, вне зависимости от длины углеродной цепочки. А в конечном итоге и жирные кислоты, и глюкоза расщепляются до углекислого газа и воды.

Каким образом можно перевести энергообеспечение миокарда с жиров на глюкозу? Путем уменьшения количества L-карнитина. Ведь без него ЖК не могут попасть в митохондрии, а пируват (продукт гликолиза) может. И в качестве ингибитора биосинтеза L-карнитина был предложен как раз мельдоний. В организме человека карнитин синтезируется из γ -бутиробетаина. Мельдоний является структурным аналогом γ -бутиробетаина и поэтому может ингибировать фермент γ -бутиробетаингидроксилазу, ответственный за синтез карнитина.

Мельдоний $C_6H_{15}N_2O_2$ 147,113

Гамма-бутиробетаин $C_7H_{16}NO_2$ 146,118

Что ж, теоретическое обоснование звучит убедительно. В период кислородной недостаточности, замедление процесса переноса жирных кислот через митохондриальные мембраны клеток сердца может быть оправдано, как радикальное средство для сохранения жизни. Хотя в приведенном выше метаанализе в некоторых

исследованиях показано, что при ишемии содержание в миокарде L-карнитина и так резко снижается, а наоборот, прием препаратов L-карнитина позволяет восстановить его необходимый уровень в сердечной мышце, что положительно влияет на метаболизм и функцию левого желудочка. Так же сказано, что в условиях ишемии L-карнитин предотвращает накопление эфиров жирных кислот, которое может приводить к возникновению фатальных желудочковых аритмий. Еще одно исследование показывает, что в условиях ишемии или некроза миокарда введение экзогенного L-карнитина в виде лекарственного средства приводит к уменьшению потери кардиомиоцитов и предотвращению ремоделирования левого желудочка сердца, являющегося предиктором развития ХСН и, возможно, преждевременной гибели больного.

То есть, целесообразность применения мельдония при ишемии не совсем бесспорна. Но всё равно, предположим, что какое-то логическое объяснение этого применения есть. Но какой смысл применять это средство при отсутствии ишемии? Зачем переводить миокард с характерного для него энергообеспечения за счет ЖК?

Мельдоний, применяемый внутрь в «рекомендуемых» дозах, приводит к значительному снижению содержания карнитина в плазме на 18%, но даже умеренное снижение содержания карнитина в мышцах у здоровых добровольцев понижает мощность работы на максимальном потреблении кислорода, уменьшает толщину межжелудочковой перегородки и массу левого желудочка. Таким образом снижение уровня карнитина подвергает сердце огромной опасности! Поэтому, если у Мельдония не обнаружены неутонченные фармакологические эффекты, нужно быть благодарным за то, что он не вводился в достаточно высоких дозах, чтобы навредить сердцу спортсменов, которые продолжали его принимать. Мельдоний также ингибирует активность карнитин-ацетилтрансферазы (КАТ), а понижение активности КАТ приводит к понижению работоспособности мышц и непереносимости физических упражнений. [Мирошников А.Б., Смоленский А.Б., Мельдоний (Милдронат): на старт, внимание, марш!// Терапевт 2018, № 3, с. 50-54].

Для милдроната как лекарственного средства отсутствуют научные доказательства эффективности. Этот препарат не входит ни в одни признанные международным сообществом рекомендации по лечению какой-либо болезни (не входит в стандарты и клинические рекомендации).

Мельдоний действует не на миокард, а на печень и почки снижая в них синтез L-карнитина. То есть не только сердце, а весь организм снизит потребление ЖК и повысит потребление глюкозы. Возникает вопрос, куда деваться неиспользованным жирным кислотам?

Зарубежные исследования:

Милдронат. Снижение метаболизма жирных кислот на фоне дефицита L-карнитина приводит к аккумуляции липидов в скелетных мышцах, миокарде и печени крыс. При этом, наблюдается разрушение миофибрилл, накопление больших агрегатов митохондрий и жировых включений в скелетных мышцах и миокарде. Gilbert E // Pathology.17(2):161-71; 1985 Apr

При милдронат-индуцированном карнитиндефиците у крыс обнаружен микрокапельный стеатоз с небольшим количеством крупных жировых включений Spaniol M, et al // Eur J Biochem.268(6):1876-87; 2001 Mar

После 3-6 недельной карнитиндефицитной диеты с милдронатом 0,2 мг/г веса у крыс наблюдалось снижение содержания карнитина на 83- 85% в плазме и на 66-72% в печени, ухудшение метаболизма жирных кислот и стеатоз. Стеатоз был обусловлен увеличением содержания в плазме триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности, фосфолипидов, а также пролиферацией пероксисом в гепатоцитах, что явилось следствием накопления жирных кислот и длинноцепочечных ацил-CoA в цитозоле гепатоцитов. Spaniol M, et al. // J Lipid Res.44(1):144-53; 2003 Jan

После 3-6 недельной карнитиндефицитной диеты с милдронатом у крыс наблюдалось снижение содержания карнитина в плазме на 70- 85%, что привело к систолической дисфункции левого желудочка и снижению сократительного резерва миокарда. Zaugg CE et al. // Cell Mol Life Sci.60(4):767-75; 2003 Apr

Отечественное исследование:

Спасов А.А., Иежица И.Н. и др. Влияние L-, D- и DL-карнитина на морфометрические показатели скелетной мускулатуры и физическую работоспособность лабораторных животных в условиях карнитиндефицитной диеты // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - Т.142, №10. - С.441-443. НИИ Фармакологии Волгоградского ГМУ

Выводы исследования:

Милдронат:

- снижает содержание L-карнитина в плазме
- вызывает жировую дистрофию - увеличивает содержание в гепатоцитах липидных включений в 7-9 раз
- вызывает атрофию скелетных мышц - уменьшает диаметр мышечных волокон скелетной мускулатуры
- снижает функциональные резервы миокарда при функциональных пробах на прирост ЛЖД, $dp/dt+$, $dp/dt-$, ИФС
- уменьшает физическую работоспособность

L-карнитин:

- компенсирует дефицит L-карнитина в плазме
- предотвращает развитие жировой дистрофии печени
- предотвращает развитие атрофии скелетных мышц
- восстанавливает функциональные резервы миокарда при функциональных пробах на прирост ЛЖД, $dp/dt+$, $dp/dt-$, ИФС
- восстанавливает физическую работоспособность

Кто вообще додумался применять этот препарат спортсменам?! Сам Кальвинш заявлял: «Мы не имеем никаких научных доказательств того, что этот препарат повышает эффективность тренировки, наоборот, мельдоний снижает скорость производства

карнитина и замедляет производство энергии с жирными кислотами в человеческом организме (!!!). Защитное действие достигается за счет того, что при перегрузке мельдоний защищает клетки от ишемического повреждения».

Но позвольте, при физической нагрузке энергообеспечение сердца коренным образом меняется. При субмаксимальной аэробной работе относительная доля ЖК снижается до 2/3 по отношению к уровню покоя. 50% всей энергопродукции сердца обеспечивается за счет лактата. А при максимальной аэробной работе доля лактата возрастает до 60% и более. От чего следует защищать сердце, если потребление жиров снижается по сравнению с покоем?

Понятно, что применение мельдония в спорте началось вследствие безграмотности спортивных «специалистов», посчитавших, что если препарат может помочь сердцу больного, то и спортсмену не повредит. Кто то из них написал это в справочнике и все стали применять не проверяя.

Чтобы убедиться в правоте этого достаточно посмотреть справочники по спортивной фармакологии. Олег Семёнович Кулинин — врач, специалист фармакологии спорта, автор монографий по проблематике фармакологии спорта в своей книге «Фармакология спорта». Советский спорт. 2001 г. относит элькар и милдронат к одному классу препаратов и рекомендует как совместный, так и взаимозаменяющий их прием. В другой своей книге «Справочник фармакологии спорта» СпортАкадемПресс 2002 г. в главе Милдронат, он прямо пишет: Милдронат – аналог карнитина. Как может вещество, снижающее уровень карнитина быть его аналогом??? Яд - аналог своего противоядия???

Думаете сейчас специалисты более грамотные?

1 июня 2017 г. в кулуарах Петербургского международного экономического форума замглавы Федерального медико-биологического агентства Юлия Мирошникова сообщила, что для сборных страны использование мельдония заменено на применение L-карнитина. При этом она отметила аналогичный характер их действия. "Действие L-карнитина является аналогичным с мельдонием. Он сейчас используется (в массовом порядке), просто раньше предпочитали выбирать то, что тогда было не запрещено", - сказала Мирошникова.

Так что данный препарат применяли все по инерции, не задумываясь, как калия оротат, карнитин, рибоксин и т.д. Раз в справочниках пишут, значит надо применять.

В своем последнем фильме немецкий журналист Хайо Зеппельт привел статистику, что в 2015 году в 724 из 4316 допинг-проб, взятых у российских спортсменов, был найден мельдоний. Это 17 процентов положительных проб – огромный показатель.

Зачем же этот бестолковый для спортсменов препарат отнесли к допингу?

Ответ на это вопрос прозвучал в моем интервью с профессором С. К. Сарсания «WADA имело полное право так поступить!» для журнала «Железный Мир» 2017 г

ЖМ: Что случилось 2 года назад, что ВАДА пошло на нас виной. Чья это вина? И кто виноват в том, что мы не отреагировали вовремя?

СС: Я думаю это связано с нашей неправильной политикой в отношении соседних государств. Давление со стороны ВАДА это просто одна из санкций, направленных на страну. Из-за этого и мельдоний возник в списке запрещенных препаратов. Потому что, кроме как в странах СНГ, его никто никогда не применял. Неэффективный препарат.

Возможно, кроме политики здесь задействованы и интересы бизнеса. Как говорится: "Cui bono?, Cui prodest?" Кому это выгодно?

Продажи мельдония в России выросли в два с половиной раза после допингового скандала. В 2016 году лекарства с действующим веществом «мельдоний» в аптеках купили на 1,3 млрд руб. Об этом сообщают аналитики DSM Group. Сергей Шуляк генеральный директор аналитического агентства DSM «Психология у нашего потребителя» такова: если запретили применять спортсменам, то это действительно препарат, который действует. Соответственно, люди подумали, почитали и решили, что этот препарат им нужен, пошли в аптеку. Скандал с Шараповой и другими спортсменами запустил безумную волну популярности мельдония в России; уже через три дня после признания теннисистки компания-производитель рассказала об увеличении спроса: «Если такая динамика сохранится, то цифры по таблеткам могут удвоиться по сравнению с прошлым месяцем». Это было только начало: мельдоний продолжали скупать по всей стране – от аптеки в Госдуме (не успевали завозить) до Биробиджана («раньше продавали до двух-трех упаковок в месяц, а теперь покупают каждый день»).

Итог – в марте 2016-го продажи в России выросли в пять-семь раз, в декабре оставались втрое выше, чем годом ранее. Аналитики считали, что за год объем продаж вырос в 2,5 раза.

За два года спрос за лекарство вырос на 54%, отмечал RT, ссылаясь на данные аналитического агентства DSM Group. По ним получалось, что за первые полгода 2017-го в России купили 2,36 млн упаковок мельдония, что именно на 54% больше, чем за первые полгода 2015-го.

Надеюсь, что, прочитав этот материал, вы подумаете, прежде чем покупать этот чудесный продукт для поддержки сердца. И подвергнете сомнению информацию на рекламном сайте <https://www.mildronat.ru/>

Милдронат

Для восстановления работоспособности и улучшения переносимости физических и умственных нагрузок.

Я в силах это сделать!

Улучшает умственную работоспособность

Оказывает тонизирующее действие

Повышает физическую выносливость

Улучшает устойчивость организма к нагрузкам....