



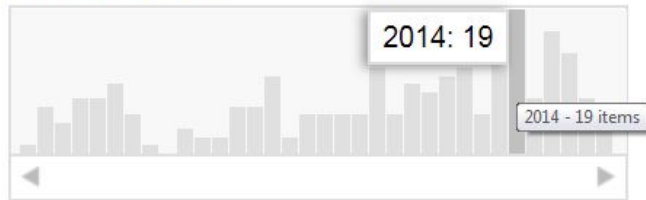
Идея синтезировать мельдоний появилась из-за **необходимости утилизации ракетного топлива (гептила).**

Мельдоний был синтезирован в середине 1970-х годов в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР. В 1976 году препарат получил авторское свидетельство СССР, а в 1984 году запатентован в США. С 1984 года препарат был разрешён к применению в медицине. В 1992 году в связи с распадом СССР и изменением в патентных системах препарат был перерегистрирован в Латвии («Grindex»).

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 также снижает абсорбцию экзогенного карнитина в тонкой кишке благодаря конкурентному воздействию на специфический белок-транспортер OCN2. Как следствие, в организме уменьшается концентрация карнитина и замедляется процесс переноса жирных кислот через митохондриальные мембраны клеток сердца (карнитин выступает в данном процессе как переносчик жирных кислот). Такое замедление очень важно в период кислородной недостаточности, поскольку **при нормальном поступлении жирных кислот в сердце и недостатке кислорода происходит неполное окисление жирных кислот**. При этом накапливаются промежуточные продукты, оказывающие вредное действие на ткани сердца, например, ацилкарнитин, который блокирует доставку АТФ к органеллам клетки. Одновременно с замедлением метаболизма жирных кислот увеличивается скорость метаболизма углеводов (гликолиза), при котором наблюдается цитопротективный эффект и более эффективное образование АТФ. Также мельдоний сам по себе способствует активации

PubMed: 236 публикаций, из них – 33 клинических испытания, в т.ч. 27 – на русском языке, 2 – выполнены в Латвии, 4 – в Китае.

Results by year



FDA: мельдоний и милдронат не зарегистрированы.

EMA: отказано в регистрации пероральной формы мельдония дигидрата для лечения детей с заболеваниями сердца (31 октября 2017 г.).

Cochrane Library: 0 систематических обзоров, 1 протокол КИ, 15 клинических испытаний, в т.ч. 13 – на русском языке. Отечественные исследования: малые выборки, нет рандомизации, нет плацебо-контроля, критерии эффективности препарата не соответствуют его механизму действия и постулируемому эффекту.

РЕЗУЛЬТАТЫ: мельдоний, включенный в стандартную терапию ишемической болезни сердца при раннем постмиокардиальном инфарктном кардиосклерозе, снижает частоту приступов стенокардии ($p = 0,001$), снижает количество эпивентрикулярных экстрасистол ($p = 0,002$) и количество нарушений пароксизмального ритма ($p = 0,001$), снижение артериального давления (средний САД и DAP), $p = 0,001$, улучшает качество жизни и снижает уровень тревоги ($p = 0,001$).

Крайняя субъективность при оценке эффективности любых препаратов, включая милдронат.

Методы. Мы провели рандомизированное двойное слепое многоцентровое клиническое исследование инъекции милдроната для лечения острого инфаркта головного мозга. 113 пациентов в экспериментальной группе получали инъекцию милдроната, и 114 пациентов в группе активного контроля получали инъекцию цинепазиды. Кроме того, обе группы получали аспирин в качестве основного лечения. Модифицированную шкалу Ранкина (mRS) оценивали через 2 недели и 3 месяца после лечения. Оценка по шкале инсульта в Национальном институте здоровья (NIHSS) и оценка по индексу Бартела (BI) были выполнены через 2 недели после лечения, а затем были оценены жизненно важные признаки и нежелательные явления.

Результаты. В общей сложности 227 пациентов были рандомизированы для лечения (n = 113, милдронат; n = 114, активный контроль). Через 3 месяца не было значимых различий по первичной конечной точке между группами, классифицированными по показателям mRS от 0 до 1 и 0-2 (p = 0,52 и p = 0,07 соответственно). Также не было значимых различий для вторичной конечной точки между группами, классифицированными в терминах баллов NIHSS > 5 и > 8 (p = 0,98 и p = 0,97 соответственно) или баллов BI > 75 и > 95 (p = 0,49 и p = 0,47 соответственно) через 15 дней. Частота серьезных побочных эффектов была одинаковой в обеих группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Инъекция милдроната так же эффективна и безопасна, как инъекция цинепазиды при лечении острого инфаркта головного мозга.

Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial

PubMed | Embase

Clinical drug investigation, 2013, 33(10), 755-760 | added to CENTRAL: 31 January 2014 | 2014 Issue 1

<https://doi.org/10.1007/s40261-013-0121-x>  Copy DOI

Zhu Y, Zhang G, Zhao J, Li D, Yan X, Liu J, Liu X, Zhao H, Xia J, Zhang X, Li Z, Zhang B, Guo Z, Feng L, Zhang Z, Qu F, Zhao G
Links: [PubMed](#) 

Cinapazide был открыт учеными из Laboratoires Delalande (в настоящее время входит в состав Sanofi) в 1969 году. Препарат в форме таблеток, принимаемых перорально, был запущен Делаланде в 1976 году под торговой маркой Vasodistal для лечения сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний и сосудистых осложнений диабета. В 1988 году препарат был снят с рынка в Испании из-за риска агранулоцитоза; в других странах, в которых был доступен препарат, на этикетку были добавлены предупреждения. Он был снят с рынка во Франции в 1992 году. Препарат был также продан в Японии Daiichi под торговой маркой "Brindel" для лечения сосудистой деменции, но был снят в 1999 г. после того, как японским регулирующим органам не удалось продемонстрировать эффективность при повторной оценке. В 2002 году Sihuan Pharmaceutical выпустил лекарственную форму для инъекций на рынок в Китае. В 2010 году это был самый продаваемый препарат в Китае, с объемом продаж в 1 миллиард юаней в 3-м квартале (превысил Plavix). Это сделало Sihuan Pharm крупнейшей компанией в Китае на рынке сердечно-мозговых сосудистых препаратов в 2010 году. В 2014 году на десятом месте в списке

Mildronate versus levocarnitine in patients with ischemic heart disease: a phase 2, randomized, double-blind, non-inferiority trial

Embase

Basic and clinical pharmacology and toxicology., 2014, 115, 2 | added to CENTRAL: 31 January 2016 | 2016 Issue 1

<https://doi.org/10.1111/bcpt.12345> Copy DOI

Shu MQ, Song ZY, Jing T, Zhang Q, Song YM, Zhang Y, Yang CM, Zhang H, Yin YH, Liu D, Hao YM, Liu F, Zheng Q, Xiao JF, Li XT, Fu H, Chen Y, She BR

Background: In addition to the standard therapy, mildronate and levocarnitine are the potential treatments for patients with ischemic heart disease (IHD). In this study, we aim to compare the efficacy and safety of these drugs. **Methods:** In this study, a parallel, randomized, double-blind, non-inferiority trial was conducted using patients aged 35 years to 85 years with a confirmed diagnosis of IHD according to the American College of Physicians. Between Aug, 2007, and Sept. 2011, patients at 8 Chinese centers were randomly allocated by a computer-generated randomization sequence to receive either intravenously guttae (iv gtt) of 0.1 mg per kg mildronate or levocarnitine for 10 days. Both patients and investigators were masked to study the treatment. The primary outcome indicated that there was a change in ventricular wall motion score index (VMI) from the baseline. Analyses were done by per protocol population and intention-to-treat. This trial is approved by the State Food and Drug Administration (NO. 2004L01635). **Results:** Two hundred thirty-one patients were randomly assigned, among of which, 115 patients were allocated to receive mildronate and 116 patients to receive levocarnitine. At day 10, reduction in VMI from baseline occurred in mildronate (1.30 +/- 0.44 to 1.28 +/- 0.43, P = 0.4035) and levocarnitine (1.33 +/- 0.43 to 1.25 +/- 0.37, P = 0.0005). Other parameters had also been improved, i.e. left ventricular ejection fraction (LVEF) in mildronate (from 58.78 +/- 11.82 to 60.46 +/- 12.08, P = 0.0254) and levocarnitine (from 60.28 +/- 11.46 to 61.56 +/- 10.89, P = 0.1084), left ventricular end-diastolic diameter (LVD) in mildronate (from 49.37 +/- 9.32 to 49.31 +/- 9.54, P = 0.9370) and levocarnitine (from 48.76 +/- 8.86 to 47.74 +/- 7.52, P = 0.0845), left ventricular fraction shortening (FS) in mildronate (from 32.61 +/- 8.67 to 33.34 +/- 9.00, P = 0.2170) and levocarnitine (from 32.83 +/- 7.77 to 33.88 +/- 8.10, P = 0.0201), stroke Volume (SV) in mildronate (from 73.68 +/- 23.02 to 75.19 +/- 24.62, P = 0.2085) and levocarnitine (from 71.27 +/- 20.26 to 71.95 +/- 18.71, P = 0.6264) and cardiac output (CO) in mildronate (from 5054.55 +/- 1689.95 to 5109.59 +/- 1682.65, P = 0.3233) and levocarnitine (from 4990.71 +/- 1694.15 to 4884.72 +/- 1652.86, P = 0.5197). Incidence of adverse events were similar in the mildronate (7.83%; n = 9) and levocarnitine (11.21%, n = 13). **Conclusions:** Intravenously guttae of mildronate are non-inferior to levocarnitine. Our findings lend support to the use of mildronate for IHD.

Выводы. Внутривенное введение милдроната не уступает левокарнитину по эффективности. Наши результаты подтверждают возможность использование милдроната при ИБС.

Mildronate - Efficacy And Safety Of Treatment For Chronic Coronary Heart Disease (Stable Angina) I - MILSS I

[Http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx? Trialid=euctr2007-005179-32-lv](http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx?Trialid=euctr2007-005179-32-lv), 2008 | added to CENTRAL: 31 March 2019 | 2019 Issue

INTERVENTION: Trade Name: Mildronate® Pharmaceutical Form: Capsule* INN or Proposed INN: meldonium CAS Number: 76144815 Other descriptive name: mildronate; MET-88; meldonium; dihydrate; 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)-propionate dihydrate Concentration unit: mg milligram(s) Concentration type: equal Concentration number: 500- Pharmaceutical form of the placebo: Capsule* Route of administration of the placebo: Oral use Product Name: Mildronate Pharmaceutical Form: Capsule* INN or Proposed INN: meldonium CAS Number: 76144815 Other descriptive name: mildronate; MET-88; meldonium; dihydrate; 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)-propionate dihydrate Concentration unit: mg milligram(s) Concentration type: equal Concentration number: 150- Product Name: Mildronate Pharmaceutical Form: Capsule* INN or Proposed INN: meldonium CAS Number: 76144815 Other descriptive name: mildronate; MET-88; meldonium; dihydrate; 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)-propionate dihydrate Concentration unit: mg milligram(s) Concentration type: equal Concentration number: 50-

CONDITION: Chronic coronary heart disease (stable angina)

PRIMARY OUTCOME: Main Objective: To asses the efficacy and safety of various doses of Mildronate in combination with standard therapy for the exercise tolerance of patients with stable angina pectoris. Primary end point(s): The change in exercise time in bicycle ergometry from baseline after 12 weeks treatment with Mildronate or placebo (at through drug concentrations) in comparison with the baseline data. Secondary Objective: To assess the efficacy of different various doses of Mildronate upon the symptoms of coronary heart disease, using the indices of physical exercise of patients with stable angina pectoris.

INCLUSION CRITERIA: Written informed consent; Age over 18 years; At least 3 months history prior to the study of stable effort angina II-III functional class according to classification of CCS verified either by: - previous myocardial infarction or - coronary angiography, or - precutaneous coronary angioplastics, or - caronary artery by-pass surgery, or - exercise test with typical findings of myocardial ischemia; Myocardial ischemia with ST-changes (horizontal or down sloping ST-depression ≥ 1 mm) as the limiting factor of exercise in bicycle ergometry at least on visits 3 and 4; Willingness to comply with the standart antianginal therapy after visit 1. Are the trial subjects under 18? no Number of subjects for this age range: F.1.2 Adults (18-64 years) F.1.2.1 Number of subjects for this age range F.1.3 Elderly (≥ 65 years) yes F.1.3.1 Number of subjects for this age range.

Meldonium was added to the World Anti-Doping Agency (WADA) list of **banned** substances effective 1 January 2016 because of evidence of its use by athletes with the intention of enhancing performance.

[Meldonium - Wikipedia](#)

<https://en.wikipedia.org/wiki/Meldonium>

2016 Prohibited List

Summary of Major Modifications and Explanatory Notes

SUBSTANCES AND METHODS PROHIBITED AT ALL TIMES (IN- AND OUT-OF-COMPETITION)

PROHIBITED SUBSTANCES

S2: Peptide hormones, Growth Factors, Related Substances and Mimetics

- Leuprorelin replaced triptorelin as a more universal example of a chorionic gonadotrophin and luteinizing hormone-releasing factor.

S4. Hormone and Metabolic Modulators

- Insulin-mimetics were added to the List to include all insulin-receptor agonists.
- Meldonium (Mildronate) was added because of evidence of its use by athletes with the intention of enhancing performance.

Grindeks: Meldonium should not be included in the Prohibited list

Company

09.03.2016

Despite Grindeks submitted arguments, evidence and justifications, the World Anti-Doping Agency (WADA) included meldonium in the Prohibited list. In accordance with the results of the extended research, Grindex has a firm conviction that meldonium should not be included in the Prohibited list and it is still unclear, why the WADA included meldonium in the Prohibited list, because it

Meldonium is a cytoprotective substance, which is used to prevent death of ischemic cells, and not to increase performance of normal cells. The mechanism of action of meldonium is based on limitation of carnitine biosynthesis, which leads to deceleration of fatty acid oxidation and activation of glycolysis. Unlike carnitine, meldonium doesn't cause increase of muscle mass and physical properties. Meldonium decreases cellular damage from ischemia by reducing accumulation of detergent substances (acylcarnitine and acyl-coenzyme A) in the mitochondria. It means that meldonium reduces the ability of an organism to use fatty acids as its energy source. This is important in the treatment of pathologies associated with heart muscle ischemia (stenocardia, heart failure), because in these cases the heart is not getting enough oxygen and nutrients. Consequently, meldonium is a cytoprotective substance, which is used to prevent death of ischemic cells, and not to increase performance of normal cells.

This means that meldonium cannot improve athletic performance, but it can stop tissue damage in the case of ischemia. That is why this therapeutic drug is not a doping agent.

Эффективен ли мельдоний (милдронат) при ИБС?

– возможно, но надёжных доказательств этого нет. По косвенным признакам (сравнение с плацебо-препаратами) также является плацебо.

Является ли мельдоний (милдронат) допингом, повышающим мышечную производительность?

– нет, не является