

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Рабин О.¹, Уйба В.В.², Мирошникова Ю.В.², Забелин М.В.², Самойлов А.С.³,
Каркищенко В.Н.⁴, Семенов С.Ю.⁵, Астрелина Т.А.³, Разинкин С.М.³

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЭКСКРЕЦИИ МЕЛЬДОНИЯ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ СОДЕРЖАНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И В МОЧЕ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ-СПОРТСМЕНОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ БОЛЬШИХ ДОЗ ПРЕПАРАТА

¹Всемирное антидопинговое агентство (WADA), 800 Place Victoria, Suite 1700,
Монреаль, КК, H4Z 1B7, Канада;

²Федеральное медико-биологическое агентство, 123182, г. Москва;

³ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский
биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, 123098, г. Москва;

⁴ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, 143442, г. Москва;

⁵ФГБУН «Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены»
ФМБА России, 123103, г. Москва

Мельдоний – это метаболический препарат, включенный в 2016 г. в «Список запрещенных веществ и методов» на основании результатов анализа Программы мониторинга Всемирного антидопингового агентства 2015 г. Тем не менее, в начале 2016 г. антидопинговые лаборатории сообщили о необычно большом числе случаев выявления содержания мельдония в пробах мочи в высоких концентрациях. Из-за этого закономерно появились вопросы об особенностях фармакокинетики препарата, скорости его экскреции из организма и продолжительности лабораторного определения в плазме крови и в моче. Решение этих вопросов в сложившейся ситуации было принципиально важно для антидопингового сообщества в связи с необходимостью правильной оценки с научных и медицинских позиций возможности применения мельдония для управления результативностью выступлений в соревнованиях, а также в интересах справедливого, с правовой (юридической) точки зрения, отношения к спортсменам, использовавшим препарат. К настоящему времени известно только несколько научных работ, посвященных фармакокинетике мельдония. При этом доступных данных о продолжительности времени выведения препарата после его перорального приема в высоких дозах нет. Основной целью данного открытого исследования было изучение фармакокинетики мельдония в организме и выяснение длительности его определения в моче и плазме крови здоровых добровольцев, получавших препарат. Дизайн исследования включал тестирование с функциональной физической нагрузкой и применение L-карнитина для оценки его влияния на фармакокинетику и экскрецию мельдония. Тридцать два добровольца были разделены поровну на две группы, одна из которых получала по 1,0 г, а другая – по 2,0 г мельдония перорально ежедневно в течение 3 нед. Показано, что для достижения стабильной концентрации мельдония в плазме крови требуется несколько дней, а период элиминации затягивается до нескольких месяцев после прекращения использования. Суточная доза, периодичность и продолжительность применения мельдония являются наиболее

важными факторами, которые необходимо учитывать при прогнозировании времени выведения этого вещества до полного очищения организма.

Ключевые слова: мельдоний; экскреция; фармакокинетика; плазма крови; моча.

Для цитирования: Рабин О., Уйба В.В., Мирошникова Ю.В., Забелин М.В., Самойлов А.С., Каркищенко В.Н., Семенов С.Ю., Астрелина Т.А., Разинкин С.М. Результаты исследования фармакокинетики и продолжительности экскреции мельдония по показателям содержания в плазме крови и в моче здоровых добровольцев-спортсменов при длительном приеме больших доз препарата. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; 21(4): 499-516.

Для корреспонденции: Самойлов Александр Сергеевич, доктор мед. наук, член-корр. РАН, ФГБУ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, 123098, Москва. E-mail: fmbs-mba@bk.ru

**Rabin O.¹, Uyba V.V.², Miroshnikova Yu.V.², Zabelin M.V.², Samoilov A.C.³,
Karkishchenko V.N.⁴, Semenov S.Yu.⁵, Astrelina T.A.³, Razinkin S.M.³**

**COMPARATIVE DATA ON PHARMACOKINETICS AND THE DURATION
OF THE EXCRETION WITH BLOOD AND URINE OF MELDONIUM
IN HEALTHY ATHLETES – VOLUNTEERS AND HEALTHY TESTS VOLUNTEERS**

¹WADA, 800 Place Victoria, Suite 1700, Montreal, QC, H4Z 1B7, Canada;

²Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, 123182, Russian Federation;

³A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia,
Moscow, 123098, Russian Federation;

⁴Scientific Center of Bio-Medical Technologies of FMBA of Russia,
Moscow, 143442, Russian Federation;

⁵Scientific and Technical Center of Radiation-Chemical Safety and Hygiene
of FMBA of Russia, Moscow, 123103, Russian Federation;

Meldonium is a metabolic drug included in the "List of banned substances and methods" in 2016 on the base on results of the analysis of the Monitoring Program of the World Anti-Doping Agency, 2015. However, in early 2016, anti-doping laboratories reported an unusually large number of cases of the detection of Meldonium content in high concentrations in urine samples. Because of this, questions naturally arose about the features of the pharmacokinetics of the drug, its rate of excretion from the body, and the duration of the laboratory determination in the blood plasma and urine. Addressing these issues in the current situation was crucially important for the anti-doping community due to the need for the sound evaluation from the scientific and medical positions of the possibility of using Meldonium to manage the results of performances in competitions, and also in the interests of a fair, from a legal point of view, attitude to athletes who used the drug. To date, only a few scientific papers on the pharmacokinetics of Meldonium are known. At the same time, there are no available data on the duration of the drug clearance time after its oral administration in high doses. The main purpose of this open study was to both investigate the pharmacokinetics of Meldonium in the body and determine the duration of its assessment in the urine and blood plasma in healthy volunteers who received the drug. The design of the study included functional exercise testing and the use of L-carnitine to assess its effect on the pharmacokinetics and excretion of Meldonium. Thirty-two volunteers were divided equally into two groups, in one of which each person received Meldonium in a dose of 1.0 g, and in the other one - in a dose of 2 g was orally administered daily for 3 weeks. It has been shown that in order to achieve a stable concentration of Meldonium in the blood plasma, several days are required, and the elimination period is delayed up to several months after cessation of the use. The daily dose, frequency, and duration of Meldonium are the most important factors that must be considered when predicting the time of excretion of this substance until the body is completely cleansed.

Key words: Meldonium; excretion; pharmacokinetics; blood plasma; urine.

For citation: Rabin O., Uyba V.V., Miroshnikova Yu.V., Zabelin M.V., Samoilov A.C., Karkishchenko V.N., Semenov S.Yu., Astrelina T.A., Razinkin S.M. Comparative data on pharmacokinetics and the duration of the excretion with blood and urine of Meldonium in healthy athletes-volunteers and healthy tests volunteers. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(4): 499-516. (In Russian).

For correspondence: Aleksandr S. Samoilov, MD, Associate professor, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, 123098, Russian Federation. E-mail: fmbs-mba@bk.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: April 9, 2019

Accepted: October 14, 2019

Введение

Мельдоний (торговое название в России – Cardionate®, Mildronate® – в других странах) относится к метаболическим препаратам многофакторного действия. Мельдоний был разработан в 1970 г. в Латвийском институте органического синтеза для использования в сельском хозяйстве и промышленности. [1]

Препарат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, присутствующего в каждой клетке человеческого организма, он ингибирует гамма-бутиробетаин гидроксилазу, которая, в свою очередь, катализирует образование из гамма-бутиробетаина L-карнитина. Известно, что L-карнитин играет ключевую роль в окислении жирных кислот, так как способствует транспорту от наружной мембраны митохондрий к матриксу и стимулирует ферментативные окислительные реакции жирных кислот с короткой цепью. Мельдоний также предотвращает накопления недоокисленных жирных кислот в митохондриях, в результате чего в них снижается бета-окисление жирных кислот, но увеличивается гликолиз. Благодаря снижению бета-окисления жирных кислот и увеличению утилизации глюкозы, в митохондриях сокращается потребность клетки в кислороде и увеличивается ее устойчивость к ишемии [1–5].

Мельдоний применяется при комплексной терапии ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ)), хронической сердечной недостаточности, дисгормональной кардиопатии, при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения (инсульты и цереброваскулярная недостаточность), при физическом перенапряжении и снижении работоспособности, для ускорения реабилитации в послеоперационном периоде, для купирования синдрома абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма) [6, 7].

В рамках Программы мониторинга 2015 г. и на основе анализа результатов, полученных в 2016 г., Всемирное антидопинговое агентство (WADA) выявило целенаправленное и широко распространенное в популяции спортсменов использование мельдония в немедицинских целях [8–10]. Это явилось основанием для

включения мельдония с 2016 г. в «Список запрещенных веществ и методов». Тем не менее, в первые месяцы 2016 г. антидопинговые лаборатории, аккредитованные WADA, сообщили о необычайно большом числе случаев выявления содержания мельдония в пробах мочи, поэтому вопрос о скорости экскреции и времени элиминации мельдония из организма спортсменов стал актуальным.

Следовательно, антидопинговое сообщество было остро заинтересовано в объективном исследовании фармакокинетики мельдония, в точном определении периода экскреции препарата из организма спортсменов и в достоверной оценке продолжительности его лабораторного определения в моче и плазме крови в отдаленном периоде после использования. В сложившейся ситуации это оказалось принципиально важным для правильной оценки с научных и медицинских позиций возможностей применения мельдония для управления результативностью выступлений в соревнованиях, а также для справедливого, с правовой (юридической) точки зрения, отношения к спортсменам, использовавшим препарат.

До настоящего времени информация о фармакокинетики мельдония, особенно данные о длительности выведения высоких пероральных доз препарата, была ограничена несколькими исследованиями [11–13], где показано, что после перорального применения мельдония наблюдался ответ нелинейного профиля и двухфазная экскреция на 65-й и 117-й дни.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 32 добровольца: 16 мужчин и 16 женщин в возрасте от 21 до 23 лет. Все добровольцы занимались лыжными видами спорта (лыжные гонки, биатлон, лыжероллеры) не реже 4 раз в нед как до начала исследования, так и на всем его протяжении. Добровольцы были отобраны по результатам скрининга обследования, включавшего осмотр, физикальное и лабораторные обследования, в том числе: общий анализ и исследование биохимических показателей крови, общий анализ мочи. У добровольцев не было выявлено признаков почечной, желудочно-кишечной, печеночной или гематологичес-

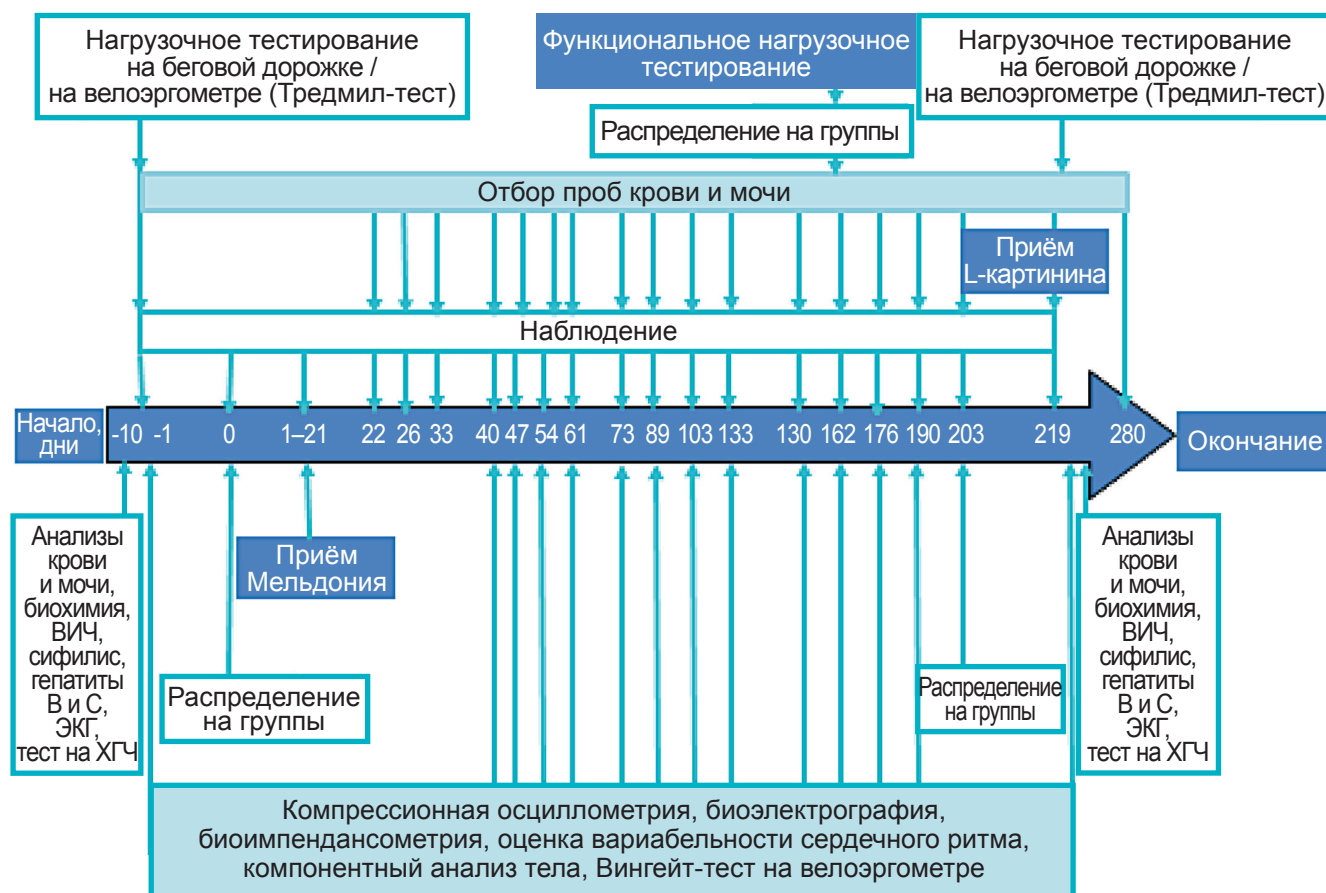


Рис. 1. Дизайн исследования.

кой патологии или аномалий, а также каких-либо острых или хронических заболеваний и аллергических реакций на фармакологические препараты. Добровольцы до начала исследования имели индекс массы тела в пределах 19,6–25,4 кг/м²; не принимали алкоголь и табак в течение 12 мес, а какие-либо лекарственные средства – в течение, как минимум, 2 нед и вплоть до его завершения. Добровольцы были включены в исследование в соответствии со стандартизованными критериями включения/исключения, после информированного согласия на участие в исследованиях и подписания соответствующего документа об информированном согласии.

Дизайн исследования и введения дозы

Основными задачами открытого исследования фазы IV (NCT02758912) было определение долгосрочных фармакокинетических параметров применения препарата мельдоний в плазме крови и моче здоровых добровольцев (рис. 1). Все 32 добровольца получали мельдоний в

течение 21 дня с последующим 280-дневным мониторингом экскреции препарата. Они были разделены на 2 группы: 1-я группа – 14 (7 мужчин, 7 женщин) добровольцев получали 1,0 г (4 капсулы по 250 мг) мельдония (Кардионат®) перорально ежедневно в течение 3 нед; 2-я группа – 18 (9 мужчин, 9 женщин) добровольцев получали 2,0 г (8 капсул по 250 мг) мельдония (Кардионат®) перорально ежедневно в течение 3 нед. Исследование было проведено в соответствии с Надлежащей клинической практикой Руководства Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека. Протокол исследования был утвержден Этическим комитетом, Ученым советом ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России и независимым Этическим комитетом ООО НЦМИ «УНИВЕРСИМЕД». Аудиторский контроль исследования осуществлен Региональной обще-

ственной организацией «Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка».

Методы исследования фармакокинетики

Исследовалось содержание и концентрация мельдония в моче и плазме крови. Для измерений использовали сертифицированный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) с пределом количественного определения 0,010 мкг/мл. Анализ мельдония проводился лабораторией физико-химических исследований и лабораторией аналитической токсикологии, каждая из которых была аккредитована ISO/IEC 17025 для измерения массовой доли концентрации мельдония в моче и плазме крови. Аналитические процедуры проводились в соответствии с аккредитацией ISO/IEC 17025: 2005, предоставленной аккредитованной организацией, – Ассоциацией Аналитических центров (Analitica).

Аналитическая колонка (Hypersil GOLD C18-1 × 100 мм, размер частиц 1,9 мкм, Thermo Fisher Scientific) была подключена к предварительной колонке Hypersil GOLD C18 (1 × 10 мм, размер частиц 3 мкм, Thermo Fisher Scientific). Подвижная фаза состояла из ацетонитрила (подвижная фаза А) и 0,01% муравьиной кислоты в деионизированной воде (подвижная фаза В). Целевые соединения разделяли с применением градиентного элюирования: 90% А : 10% В – 1 мин, 20% А : 80% В – 3 мин, 20% А : 80% В – 4 мин, 90% А : 10% В – 4,01 мин, 90% А : 10% В – 10 мин. Скорость работы потока насосов 50 мкл/мин. Используемый объем инъекции составлял 1 мкл.

Условия МС: электрораспыление HESI-II, напряжение распыления + 3,5 кВ (положительное), температура источника 200°C, температура капилляра 250°C. Положительно заряженный ион-предшественник мельдония – m/z 147.1128, предшественник внутреннего стандарта (дейтерированный мельдоний) – m/z 150.1317, обнаружены с использованием режима параллельного мониторинга реакций (PRM), в то время как диагностический продукт ионы (m/z 58,0651, m/z 59,0730 для мельдония и m/z 61,0842 (для внутреннего стандарта) обнаружены с использованием режима получения

нормированной энергии столкновения (NCE) с разрешением 35000. Применяемый NCE – 35 эВ. Газом столкновения был азот, обеспеченный генератором азота.

Подготовка образцов. При подготовке образцов к анализу измеряли удельный вес мочи для последующей коррекции результатов. Образец мочи или плазмы крови объемом 0,3 мл переносили в центрифужные пробирки для анализа. В пробирку добавляли 0,89 мл ацетонитрила и рабочий раствор внутреннего стандарта. Полученную смесь центрифугировали. Супернатант удаляли из пробирок и переносили во флаконы для автосэмплера и анализировали.

Для обеспечения стандартизации условий исследования были определены параметры, специфичность, точность, предел обнаружения (LOD), рабочий диапазон, эффекты подавления и усиления ионов и устойчивость. Предел количественного определения (LOQ) 0,010 мкг/мл использовали для измерений как мочи, так и образцов плазмы крови. Верхняя концентрация рабочего диапазона составляла 5 мкг/мл. В случае превышения этого значения (в моче) проводили предварительное разбавление образцов. Для количественного определения мельдония исследовали линейность и точность. В частности, оценку специфичности осуществляли путем анализа 6 различных образцов с шипами и 6 различных чистых образцов мочи, собранных для теста на мешающие сигналы в выбранных хроматограммах PRM при ожидаемом времени удерживания аналитов. Внутриденную точность определяли при 3 уровнях концентрации для каждого соединения (QClow, QCmedium, QChigh) с использованием 6 копий образцов мочи с шипами. Соответствующая точность измерений с определением степени расхождения между результатами определения мельдония в разных пробах была рассчитана на основе образцов, подготовленных и проанализированных трижды в разные дни. Точность метода определялась путем расчета коэффициента вариации (CV) отношения площадей ионного перехода аналита и внутреннего стандарта.

Конечные точки и анализ. Забор проб мочи и плазмы крови у добровольцев проводился в

соответствии с первоначальным планом. Всего во время исследования у каждого добровольца было отобрано 49 проб мочи и 49 проб плазмы крови. Для «провокации» выхода депонированного препарата мельдоний проводили функциональное нагрузочное тестирование добровольцев (однократная и многократная физическая нагрузка) с использованием тредмил-теста, вингейт-теста на велоэргометре и фармакологической пробы (14-дневный курс приема препарата L-карнитин в отдаленном периоде).

Однократное функциональное нагрузочное тестирование добровольцев включало в себя: «короткую» нагрузку – разминку (вингейт-тест из 3 нагрузок по 10, 15 и 30 с с двухминутными перерывами на пассивный отдых), «длинную» нагрузку – основная часть (на велоэргометре по протоколу Ramp-30 до отказа).

В день проведения функционального нагрузочного тестирования (150-, 162-, 176- и 190-й день) добровольцы сдавали мочу для определения концентрации мельдония (первый раз утром, а повторно – непосредственно после функционального нагрузочного тестирования).

Затем проводилось пятикратное повторяющееся функциональное нагрузочное тестирование для 6 добровольцев (3 мужчин, 3 женщины, отобранных из 32 добровольцев) с измеренной концентрацией мельдония в образцах мочи.

Отобранные из 32 добровольцев 6 мужчин с диапазоном концентрации мельдония в моче от 1,44 до 0,07 мкг/мл в течение одного дня также прошли пятикратное функциональное нагрузочное тестирование. Моча у них забиралась в день тестирования в первый раз, затем после каждого тестирования, а также на следующий день. В каждой пробе мочи определялось содержание мельдония. Пятикратное функциональное нагрузочное тестирование 6 добровольцев состояло из разминки, вингейт-теста – три нагрузки по 10, 15 и 30 с с двухминутными перерывами на пассивный отдых и нагрузочного тестирования на велоэргометре по протоколу Ramp-30 «до отказа».

Отбор добровольцев, принимавших L-карнитин (АДИФАРМ ЕАД, Болгария) начинался с 205-го дня Программы исследований, проводился в зависимости от динамики экскреции мельдония (концентрация в моче 20 мкг/мл

и менее). Из предварительно отобранных 14 мужчин и 14 женщин были сформированы группы, каждая из которых состояла из 7 человек. Далее они были разделены на тех, кто принимал L-карнитин (группа L-карнитина) и на тех, кто L-карнитин не принимал (контрольная группа). При разделении добровольцев на группы учитывался средний уровень концентрации мельдония в пробах мочи, зафиксированный во время предыдущего обследования. Разница средней концентрации мельдония в моче в сформированных группах из 7 мужчин и 7 женщин не превышала 3%.

Отобранные добровольцы получали L-карнитин перорально по 2,5 г (пять капсул по 500 мг), разделенных на 2 приема (2 капсулы утром и 3 – во время обеда) ежедневно в течение 14 дней, т.е. до 219-го дня Программы исследований (см. рис. 1). Контрольная группа получала плацебо, в качестве которого использовались желатиновые капсулы, идентичные капсулам для основной группы, но наполненные не L-карнитином, а крахмалом, применяемым в химико-фармацевтической промышленности в качестве наполнителя таблетированных лекарственных средств. Изучение фармакокинетики мельдония в моче и плазме крови добровольцев проводилось по правилам двойного слепого плацебо контролируемого исследования.

Оценка влияния L-карнитина на концентрацию мельдония в моче проводилась по 7 различным конечным точкам: 1) исследование в 190-й день Программы исследований (День_190), т.е. за 2 нед до начала приема L-карнитина; 2) за 1 ч до первоначального приема L-карнитина; 3) на 3-й день приема L-карнитина (День_L3); 4) на 7-й день приема L-карнитина (День_L7); 5) на следующий день после прекращения приема L-карнитина (День_L15) до тестирования функциональной нагрузки; 6) сразу после тестирования функциональной нагрузкой; 7) через 2 дня после прекращения приема L-карнитина. Функциональное нагрузочное тестирование проводилось с использованием вингейт-теста на велоэргометре.

Статистический и математический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США). Точки данных на рисунках представля-

ют собой полученные средние значения; панели ошибок являются стандартными ошибками. Статистическую значимость оценивали с использованием одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты исследования

Фармакокинетика мельдония. При анализе полученных в исследовании данных о содержании мельдония в пробах мочи и плазмы добровольцев в течение всего периода наблюдения выявлена общая тенденция к снижению его концентрации. Однако у некоторых добровольцев отмечены выраженные индивидуальные особенности изменений содержания мельдония в пробах с большим разбросом величин показателей его экскреции в период наблюдения (табл. 1, 2).

Показатели концентрации мельдония в плазме крови в 1-й день после прекращения приема имели наиболее выраженный разброс и колебались в 1-й группе в диапазоне от 1,10 до 9,18 мкг/мл, а во 2-й – от 2,05 до 9,88 мкг/мл (рис. 2).

В 1-й день после прекращения приема средние значения концентрации мельдония в моче у мужчин составили $237,23 \pm 51,47$ мкг/мл в 1-й группе и $759,89 \pm 211,66$ мкг/мл – во 2-й, а у женщин – $357,29 \pm 91,55$ и $944,56 \pm 289,59$ мкг/мл соответственно (рис. 3). Через 2 нед после отмены препарата (22-, 26- и 33-й дни исследования) концентрация мельдония в моче у женщин была выше, чем у мужчин.

Через 4 дня после отмены концентрация мельдония в 1-й группе составила $13,76 \pm 5,30$ мкг/мл у женщин и $11,36 \pm 3,71$ мкг/мл у мужчин, а во 2-й – $31,60 \pm 12,24$ и $19,51 \pm 2,71$ мкг/мл соответственно. В последующие дни наблюдения, наоборот, концентрация препарата у мужчин стала выше, чем у женщин. Так, концентрация мельдония в моче мужчин 1-й группы на 162-й день исследования составила $0,25 \pm 0,04$ мкг/мл, 2-й группы – $0,44 \pm 0,13$ мкг/мл, а у женщин – $0,11 \pm 0,02$ и $0,17 \pm 0,05$ мкг/мл соответственно. На 162–163-й день исследования средняя концентрация мельдония в пробах мочи у 31 добровольца составила $0,21 \pm 0,04$ мкг/мл, а наибольшее индивидуальное значение у одного добровольца – 1,44 мкг/мл.

К окончанию исследования (218-й день исследования и 197-й день после отмены мельдония) устойчивого отсутствия мельдония в моче у спортсменов не зафиксировано, за исключением одного добровольца, у которого нулевая концентрация препарата выявлялась с 190-го дня исследования и далее.

Только 3 мужчин и 2 женщины из 32 добровольцев имели нулевую концентрацию мельдония в моче на 218-й день. У 18 добровольцев концентрация мочи была 0,1 или менее 0,1 мкг/мл.

У оставшихся 8 (25%) добровольцев концентрация препарата в моче была выше 0,1 мкг/мл. Наибольшая концентрация мельдония, наблюдавшаяся среди 32 добровольцев, составила 0,33 мкг/мл у мужчин и 1,37 мкг/мл у женщин.

В ходе настоящего исследования, продолжавшегося дольше, чем время полного выведения мельдония из организма, указанного производителем, ожидаемого достижения условно нулевых концентраций в отдаленные сроки не получено ни у кого из участвовавших в исследовании добровольцев.

Корреляционный анализ концентраций мельдония в плазме крови и моче проводился в период наблюдения исследования у 32 добровольцев. В период высоких концентраций (дни 22–40-й) коэффициент корреляции составлял 0,98 ($p \leq 0,05$). В период следовых концентраций (дни 47–218-й) коэффициент корреляции составлял 0,87 ($p \leq 0,01$). Индивидуальный корреляционный анализ между концентрациями мельдония в плазме крови и моче выявил у 31% добровольцев отсутствие корреляции между концентрациями за период исследования. У 25% – корреляции наблюдались только в период высоких концентраций; у 28% – в период низких «следовых» концентраций; а у 16% – корреляционная зависимость отсутствовала.

Влияние однократного функционального нагрузочного тестирования добровольцев на фармакокинетику мельдония. В этом исследовании были выявлены разнонаправленные данные об экскреции Мельдония, включая повышение концентрации в моче всех добровольцев – в группах мужчин и женщин.

Таблица 1

Динамика концентраций препарата мельдония (в мкг/мл) в плазме крови у добровольцев в зависимости от дня исследования

Добро- волец, №	Пол	Доза, г	Концентрация препарата Мельдоний в плазме крови, мкг/мл																		
			день																		
			1	22	26	33	40-41	47-48	54-55	61-62	75-76	89-90	103-104	150-151	162-163	176-177	190-191	204-205	218-219	280	
01	М	1	0	4,13	0,23	0,11	0,10	0,09	0,09	0,07	0,03	0,02	0,02	0,01	Н/о	Н/д	Н/о	Н/о	Н/о	Н/д	
02	М	1	0	1,41	0,49	0,33	0,19	0,17	0,14	0,12	0,06	0,04	Н/д	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
03	М	1	0,06	1,61	0,58	0,39	0,23	0,16	0,15	0,12	0,08	0,07	0,04	0,01	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
07	М	1	0	1,10	0,39	0,24	0,20	0,11	0,09	0,08	0,04	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/д	
10	М	1	0	2,04	0,66	0,50	0,32	0,20	0,19	0,14	0,08	0,07	0,04	0,01	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
11	М	1	0	6,13	0,27	0,24	0,14	0,05	0,07	0,07	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/д	
15	М	1	0	1,30	0,42	0,34	0,18	0,13	0,12	0,11	0,05	0,05	0,03	0,01	Н/о	Н/д	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
16	Ж	1	0	9,18	0,80	0,55	0,34	0,15	0,20	0,15	0,07	0,06	0,04	0,01	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
19	Ж	1	0	3,31	0,92	0,57	0,42	0,14	0,20	0,16	0,10	0,06	0,04	0,02	0,02	0,02	0,01	Н/о	Н/о	Н/д	
21	Ж	1	0	2,41	0	0,56	0,40	0,27	0,20	0,13	0,08	0,05	0,03	0,01	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/д	
22	Ж	1	0	3,45	0,90	0,39	0,40	0,21	0,15	0,14	0,09	0,05	0,03	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
23	Ж	1	0	2,44	0,82	0,49	0,20	0,18	0,17	0,13	0,07	0,04	0,02	0,02	0,03	0,01	0,01	Н/о	0,01	Н/д	
28	Ж	1	0	2,70	1,05	0,51	0,27	0,30	0,20	0,13	0,08	0,05	0,03	0,04	0,02	0,03	0,01	0,01	0,01	Н/о	
29	Ж	1	0	1,10	0,46	0,31	0,14	0,11	0,11	0,08	0,05	0,03	0,02	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/д	
03	М	2	0	2,47	1,05	0,91	0,54	0,33	0,29	0,25	0,13	0,08	0,04	0,01	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/д	
05	М	2	0	4,0	1,13	0,69	0,56	0,32	0,29	0,28	0,10	0,07	0,04	0,01	Н/о	Н/д	Н/о	Н/о	Н/о	Н/д	
06	М	2	0	4,67	1,11	0,89	0,61	0,39	0,33	0,28	0,10	0,12	0,07	0,02	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
08	М	2	0	2,05	0,99	0,59	0,56	0,26	0,25	0,20	0,11	0,09	0,06	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
09	М	2	0	5,14	0,71	0,49	0,41	0,23	0,21	0,16	0,12	0,08	0,05	0,01	Н/о	Н/д	Н/о	Н/о	Н/о	Н/д	
12	М	2	0	3,29	1,13	1,39	0,50	0,11	0,35	0,33	0,20	0,12	0,09	0,02	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/д	
13	М	2	0	3,13	1,39	1,27	0,99	0,48	0,45	0,48	0,26	0,20	0,11	0,01	Н/о	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
14	М	2	0	4,66	1,03	1,05	0,40	0,26	0,23	0,21	0,09	0,06	0,04	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/д	
17	Ж	2	0	4,41	2,16	1,47	0,93	0,58	0,68	0,56	0,21	0,18	0,09	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
18	Ж	2	0	4,61	1,02	0,87	0,47	0,30	0,34	0,22	0,14	0,11	0,04	0,03	0,02	0,02	0,01	Н/о	Н/о	Н/д	
20	Ж	2	0	4,03	2,42	1,64	0,87	0,55	0,56	0,43	0,21	0,17	0,07	Н/о	Н/о	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
24	Ж	2	0,01	5,31	1,38	1,29	0,98	0,65	0,56	0,56	0,28	0,27	0,17	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
25	Ж	2	0	9,88	0,63	0,39	0,36	0,14	0,11	0,10	0,06	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
26	Ж	2	0	3,20	1,04	0,88	0,33	0,25	0,31	0,24	0,12	0,09	0,04	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
27	Ж	2	0	4,33	1,37	0,9	0,48	0,43	0,35	0,29	0,12	0,08	0,05	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о	
30	Ж	2	0	4,19	1,57	1,07	0,69	0,52	0,35	0,33	0,15	0,13	0,07	0,01	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	0,01	
31	М	2	0	5,25	1,14	0,59	0,50	0,43	0,36	0,28	0,18	0,11	0,06	0,02	0,01	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	
32	Ж	2	0	4,53	1,51	1,13	0,89	0,54	0,48	0,44	0,18	0,14	0,08	0,02	0,01	0,01	Н/о	Н/о	Н/о	Н/д	

Примечание. Здесь и в табл. 2: н/о – не определено; н/д – нет данных.

Таблица 2

**Динамика концентраций препарата мельдония (в мкг/мл) в моче у добровольцев
в зависимости от дня исследования**

Добро- волец, №	Пол	Доза, г	Концентрация препарата Мельдоний в моче, мкг/мл																		
			День																		
			1	22	26	33	40-41	47-48	54-55	61-62	75-76	89-90	103-104	150-151	162-163	176-177	190-191	204-205	218-219	280	280
01	м	1	0,24	42,6	10,1	3,72	2,99	1,42	2,17	3,58	0,65	0,87	0,52	0,16	0,69*	0,21	0,38	0,17	0,08	0,10	Н/д
02	м	1	0	224	4,9	14,62	5,89	5,56	3,583	2,30	1,06	0,66	Н/д	0,07	0,07	0,34	0,02	Н/о	0,11	0,05	Н/о
04	м	1	0,85	185	2,6	1,78	5,03	3,27	4,02	2,28	4,92	0,83	0,70	Н/д	0,78	0,47	0,06	Н/о	nd	0,01	Н/о
07	м	1	0	291	8	2,74	8,58	1,45	1,11	4,03	0,62	0,25	0,35	0,03	0,32	0,17	0,38	Н/о	0,20	0,23	Н/д
10	м	1	0	486	32,2	13,05	13,04	4,9	5,27	5,74	1,71	0,64	0,41	0,50	0,13	0,07	0,042	0,03	0,03	0,03	0,01
11	м	1	0	167	13,4	3,17	0,69	1,77	0,98	2,47	0,53	0,74	0,29	0,22	0,64	0,30	0,84	0,41	0,40	0,33	Н/д
15	м	1	0	265	8,3	2,41	4,86	3,26	5,03	5,86	1,3	2,12	1,56	0,75	0,062	0,09	0,12	Н/д	Н/д	0,07	0,01
16	ж	1	0	306	4,6	3,79	2,15	0,30	0,51	0,54	0,08	0,31	0,21	0,25	0,81	0,25	0,01	0,11	0,01	0,04	Н/о
19	ж	1	0	242	15,2	9,11	15,18	0,71	0,51	0,36	1,24	0,27	0,37	0,03	1,19	0,35	0,56	0,37	0,44	0,48	Н/д
21	ж	1	0	344	31,3	1,67	2,95	13,75	11,09	0,51	1,52	1,69	0,64	0,18	0,14	0,25	0,07	0,26	0,08	0,10	Н/д
22	ж	1	0	875	5,1	12,41	2,36	2,54	0,32	3,09	0,2	1,88	0,51	0,25	0,16	0,30	0,05	0,14	0,06	0,04	Н/о
23	ж	1	0	384	1,9	0,55	0,76	0,14	1,03	0,59	1,74	0,14	1,10	0,04	0,35	0,51	0,89	0,55	0,26	0,28	Н/д
28	ж	1	0	194	3,1	3,46	3,16	1,47	0,80	0,31	0,23	0,19	0,17	0,11	4,05	1,44	1,55	0,81	0,63	0,48	Н/о
29	ж	1	0	156	35,1	19,06	5,31	0,60	3,0	2,36	1,18	0,36	0,44	0,11	0,64	0,22	0,29	0,20	0,10	0,15	Н/д
03	м	2	0	179	15	7,70	0,96	7,25	3,90	9,72	2,89	1,62	0,34	0,08	0,09	0,41	0,46	0,12	0,19	0,21	Н/д
05	м	2	0	154	8	3,49	1,36	6,39	2,89	1,61	0,61	0,27	0,04	0,16	0,082	0,10	0,19	0,22	0,08	0,04	Н/д
06	м	2	0	1745	28	21,31	7,58	13,45	6,55	2,83	0,57	5,53	0,53	1,20	0,15	0,14	0,07	0,16	0,02	0,06	Н/д
08	м	2	0	107	31,2	8,10	2,06	1,61	2,61	1,02	0,93	3,55	3,034	0,28	0,50	0,07	0,09	Н/о	Н/о	Н/о	Н/о
09	м	2	0	1713	19,8	19,13	17,53	1,91	6,87	5,11	2,79	1,47	3,22	0,97	0,03	002	0,02	0,09	Н/о	0,01	Н/д
12	м	2	0	727	12,3	6,18	5,36	8,48	17,31	4,31	3,36	4,55	6,765	1,37	0,60	0,13	0,52	0,47	0,01	0,03	Н/д
13	м	2	0	428	12,5	15,44	12,51	9,89	0,55	4,12	14,4	11,249	0,21	Н/д	0,17	0,21	0,08	0,05	Н/о	0,07	0,09
14	м	2	0	707	21,3	5,92	4,56	5,11	11,59	7,41	0,63	2,10	1,12	0,21	0,45	0,14	0,22	0,03	0,04	Н/о	Н/д
31	м	2	0	1079	27,5	5,18	1,59	0,86	13,06	1,75	2,2	6,264	0,10	0,24	0,22	0,02	0,02	Н/о	0,01	0,02	Н/д
17	ж	2	0	160	26,4	3,97	2,34	3,16	3,26	5,69	0,3	2,68	1,84	0,20	0,19	0,48	1,25	0,18	0,18	1,37	Н/о
18	ж	2	0	1701	13,4	7,12	2,99	1,15	1,18	0,27	0,87	6,561	0,44	0,50	0,02	0,05	0,01	0,01	0,02	0,01	Н/д
20	ж	2	0	490	19,3	24,32	13,12	4,69	10,24	20,45	2,98	0,56	2,16	0,11	0,14	0,02	0,04	0,01	0,01	0,10	0,01
24	ж	2	0,29	1159	24,6	9,85	8,33	1,52	2,41	6,17	1,74	8,06	1,69	0,02	0,31	0,29	0,11	0,17	Н/о	0,06	0,019
25	ж	2	0	2889	8,7	0,54	8,65	2,42	0,52	2,64	0,67	0,18	0,09	0,07	0,27	0,13	0,04	Н/о	0,01	Н/о	Н/о
26	ж	2	0	808	8,3	2,6	3,99	6,66	3,63	8,07	0,26	0,14	0,10	0,28	0,16	0,16	0,14	0,12	Н/о	0,09	Н/о
27	ж	2	0	360	14,4	3,17	0,77	1,09	6,31	5,67	0,48	0,23	0,75	0,50	2,13	0,06	0,30	0,08	0,11	0,09	Н/о
30	ж	2	0,03	479	124,9	25,0	1,45	4,58	2,04	12,269	0,35	2,82	0,2	1,61	0,13	0,38	0,20	0,15	0,03	Н/о	0,21
31	м	2	0	1079	27,5	5,18	1,55	0,86	13,06	1,75	2,2	6,26	0,10	0,24	0,13	0,38	0,01	0,15	0,03	Н/о	Н/о
32	ж	2	0	455	44,4	10,51	7,46	12,61	3,47	10,18	1,41	1,76	0,67	0,19	0,74	0,25	0,12	0,04	Н/о	0,1	Н/о

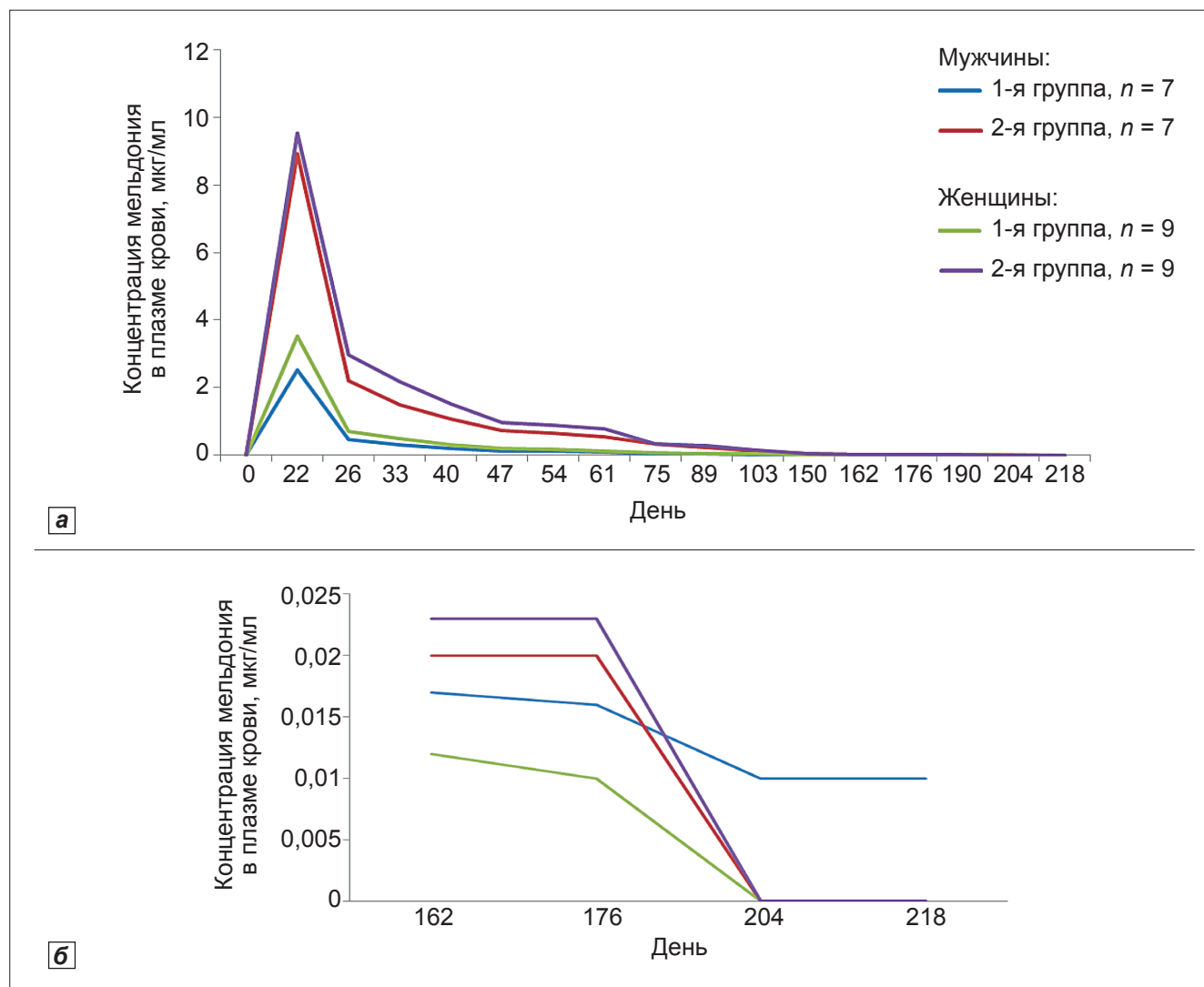


Рис. 2. Динамика концентраций препарата мелатонина в плазме крови.

а – с дня 0-го до дня 218-го; б – с дня 162-го до дня 218-го.

Концентрация препарата в моче у добровольцев непосредственно перед проведением однократного функционального нагрузочного тестирования отличалась от его концентрации во время предыдущего визита, что, на наш взгляд, связано с предполагаемой нелинейной закономерностью экскреции депонированного препарата из организма в связи с физической нагрузкой (рис. 3). Отмечено, что у 4 добровольцев концентрация мелатонина увеличивалась, а у 2 снижалась. Наибольший прирост концентрации мелатонина отмечен у одной женщины и составил 0,21 мг/мл после тестирования.

Однократная нагрузочная проба не оказывала значительного влияния на экскрецию

мелатонина в моче (изменения не выявлены). У всех 3 женщин, участвовавших в однократном функциональном нагрузочном тестировании, концентрация препарата в моче была менее 0,1 мкг/мл. Среди мужчин только 2 добровольца показали аналогичную закономерность, поэтому 3-й доброволец был выбран по минимальной концентрации мелатонина в моче.

Однократное функциональное нагрузочное тестирование привело к снижению концентрации мелатонина в моче, взятой сразу после тестирования. При измерении концентрации препарата в моче до и после однократного функционального нагрузочного тестирования были выявлены следующие ее изменения:

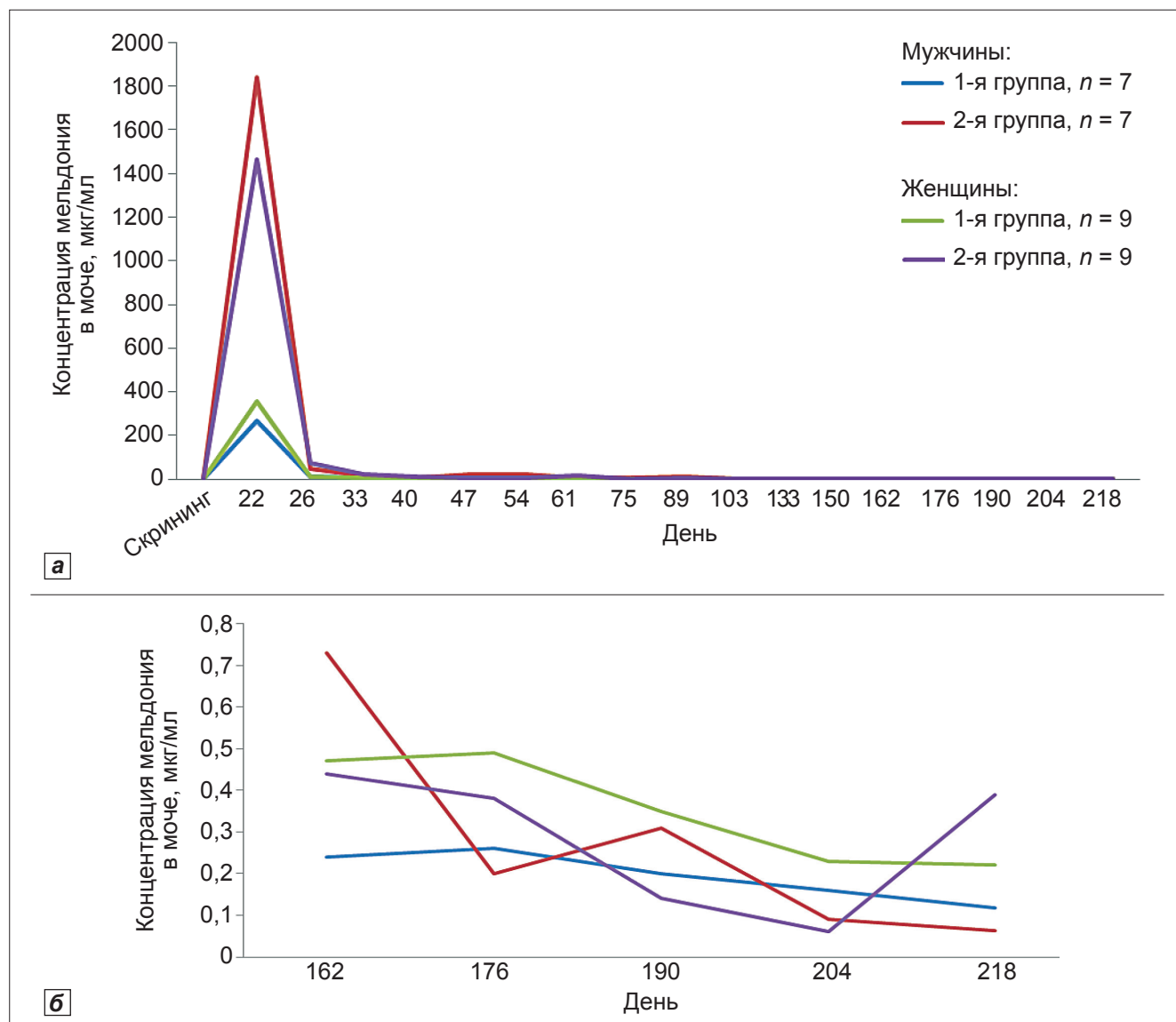


Рис. 3. Динамика концентраций препарата мелдония в моче.

а – с дня 0-го до дня 218-го; б – с дня 162-го до дня 218-го.

– у мужчин (3 добровольца) индивидуально снижалась концентрация от 0,38 до 0,13; от 0,12 до 0; от 0,04 до 0,09 мкг/мл;

– у женщин (3 добровольца) индивидуально снижалась концентрация от 0,19 до 0,08; от 0,085 до 0,07; от 0,02 до 0 мкг/мл.

Необходимо отметить, что во время однократного функционального нагрузочного тестирования ни один из добровольцев жалоб не предъявлял.

Влияние многократного функционального нагрузочного тестирования добровольцев на фармакокинетику мелдония. На 176–177-е сутки исследования средняя концентрации пре-

парата мелдония в моче у 30 добровольцев составляла $0,21 \pm 0,04$ мкг/мл. Индивидуальные значения концентрации у 2 женщин-добровольцев в эти сутки были значительно выше и составляли 1,55 и 1,25 мкг/мл, соответственно. У 5 из 6 добровольцев была отмечена лучшая переносимость второго функционального нагрузочного тестирования. К 4-му функциональному нагрузочному тестированию у 50% добровольцев отмечалась усталость, к 5-му функциональному нагрузочному тестированию у 100% добровольцев отмечалась мышечная усталость и общее утомление. Средние значения времени многократного функционального нагрузочного

тестирования у добровольцев существенно не изменялись и колебались в диапазоне от $808,50 \pm 47,19$ с (2-я нагрузка) до $818,83 \pm 46,53$ с (3-я нагрузка).

Максимальное потребление кислорода (МПК) без значимого снижения во всех 5 функциональных нагрузочных тестированиях у добровольцев варьировалось в диапазоне от $47,10 \pm 3,17$ (4-я нагрузка) до $50,34 \pm 3,35$ мл/мин/кг (1-я нагрузка).

По результатам вингейт-теста на велоэргометре показатель пиковой мощности имел тенденцию к снижению у 1 из 6 добровольцев (с $1425,19$ до $1299,31$ Вт). У остальных изменения этого показателя носили волнообразный характер, не выходя при этом за рамки рабочих значений. Отсутствие выраженной динамики показателя средней мощности и ее колебания в различные временные периоды в диапазоне от $631,43 \pm 35,32$ до $675,83 \pm 31,29$ Вт в среднем по группе, а также по индивидуальным данным (отклонения показателя в течение пробы составило 2–3% от исходных значений), свидетельствует о стабильности ответных реакций добровольцев на данный вид нагрузки. По данным эргоспирометрического тестирования «до отказа» на велоэргометре выраженного снижения времени выполнения многократного функционального нагрузочного тестирования не было выявлено ни у одного из добровольцев.

Наилучшие значения этого показателя были отмечены у добровольцев в течение 3 разных периодов времени: 1 доброволец при 2-м тестировании функциональной нагрузкой (на 1036 с), 4 добровольца при 3-м тестировании функциональной нагрузкой (на 698 -, 765 -, 839 - и 833 -й с соответственно) и 1 доброволец при 5-м тестировании функциональной нагрузкой (на 781 -й с).

Анализ динамики показателя максимального потребления кислорода (МПК) также не выявил его значимых изменений. Колебания средних значений МПК спортсменов по данным 5 функциональных нагрузочных тестирований «до отказа» находились в диапазоне от $47,66 \pm 4,34$ до $50,34 \pm 3,35$ мл/мин/кг. По данным индивидуальных значений этого показателя только у 1 добровольца МПК снижалось с $38,95$ до $28,71$ мл/мин/кг.

Функциональное нагрузочное тестирование вызывало снижение концентрации мельдония в пробах мочи и в случае ее исходно низких, и в

случае исходно высоких значений. У 1 добровольца после 1-го функционального нагрузочного тестирования снижение концентрации препарата отмечалось с $0,42$ мкг/мл до $0,03$ мкг/мл. У другого добровольца – с $1,48$ мкг/мл до $1,21$ мкг/мл. После отдыха у добровольцев концентрация мельдония в моче снова повышалась. При анализе динамики концентрации препарата при проведении многократного функционального нагрузочного тестирования отмечено снижение концентрации мельдония непосредственно после тестирования (рис. 4). После 1-го тестирования концентрация мельдония снизилась у 4 добровольцев из 6, после 2-го – у 6.

Снижение концентрации препарата было выявлено у 4 добровольцев после 3 и 4-го тестирования и у 3 добровольцев после 5-го тестирования. Аналогичные данные получены после однократного функционального нагрузочного тестирования.

Сразу после тестирования концентрация снизилась у 70% добровольцев, увеличилась у 17% и осталась неизменной у 13%.

При проведении многократного функционального нагрузочного тестирования у 70–84% добровольцев отмечалось снижение концентрации мельдония в пробах мочи, взятых непосредственно после нагрузки с последующим ее увеличением через 4–5 ч. В пробах мочи, взятых на следующие сутки после многократного функционального нагрузочного тестирования, у 80% добровольцев отмечалось 2-кратное увеличение концентрации препарата мельдония относительно исходных значений.

На всем протяжении многократного функционального нагрузочного тестирования жалоб добровольцы не предъявляли.

Влияние препарата L-карнитин на фармакокинетику мельдония. Во время проведения фармакологической пробы с L-карнитином ухудшения состояния добровольцев отмечено не было.

За 2 нед до фармакологического теста (исследование День_190–191-й) у женщин и мужчин изменений экскреции мельдония, оцениваемой по его концентрации в моче, не было выявлено (табл. 3). В День_L3 приема препаратов концентрация мельдония в моче у женщин увеличилась в группе с L-карнитином

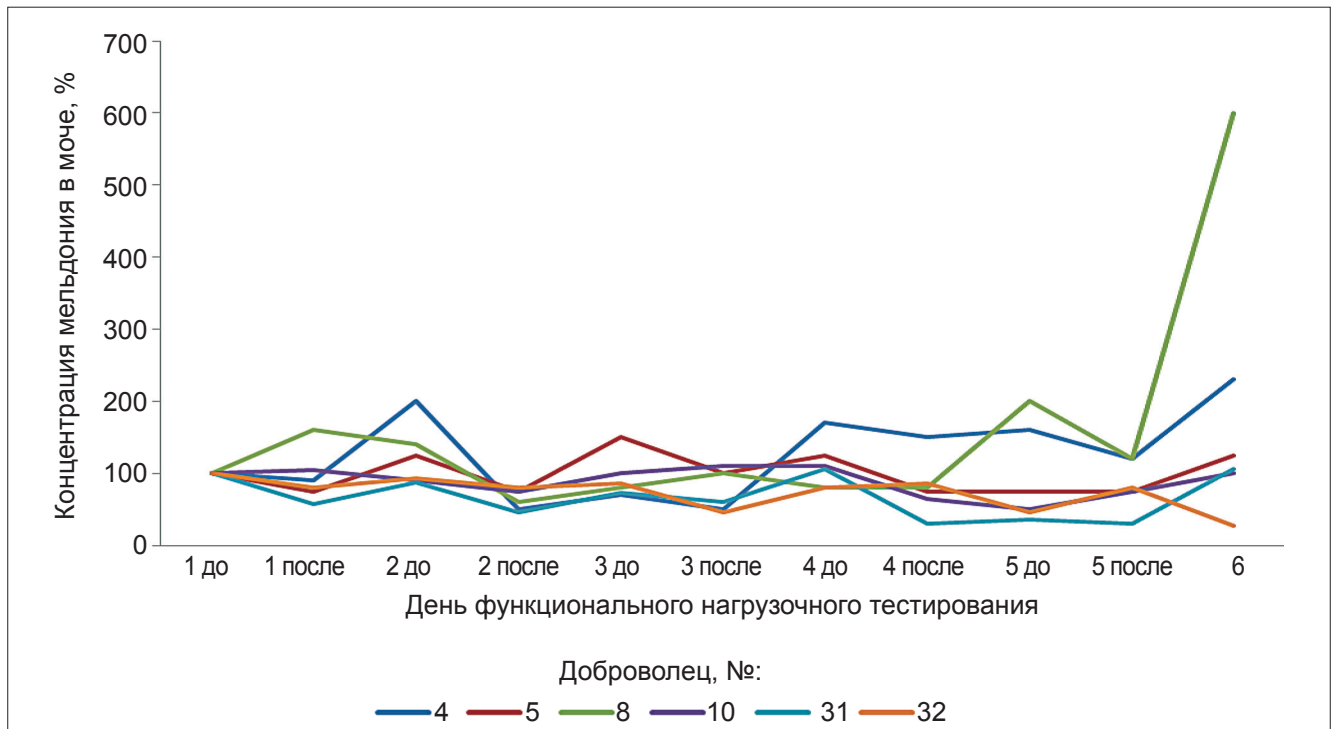


Рис. 4. Динамика концентраций препарата мельдония в моче у добровольцев (n = 6) при нагрузочном тестировании.

Значения нормализованы до 100% по величине до дня 1 для каждого из 6 добровольцев.

с 0,01 (0,0–0,07) мкг/мл до 0,10 (0,03–0,39) мкг/мл, а в группе сравнения – с 0,0 (0,0–0,14) мкг/л до 0,05 (0,02–0,07) мкг/мл. У мужчин в группе с L-карнитином отмечалось умеренное увеличение концентрации на 0,15 (0,10–0,29) мкг/мл, тогда как в группе сравнения наблюдалось снижение на 0,11 (0,05–0,14) мкг/мл. В День_7 не выявлено никаких изменений в концентрации мельдония в моче в обеих группах добровольцев. После прекращения приема L-карнитина у добровольцев не было выявлено изменений в его экскреции с мочой.

На следующий день после проведения функционального нагрузочного тестирования было отмечено снижение концентрации мельдония в моче. Последующее восстановление средних значений концентрации препарата до исходного уровня отмечалось на момент завершения его приема (14-е сутки) в день проведения функционального нагрузочного тестирования. В группе сравнения отмечен аналогичный профиль экскреции. Последовательно во всех группах, независимо от применявшихся препаратов, тестирование функциональной физической нагруз-

кой снижало концентрацию мельдония в моче. Наименее выраженное снижение концентрации в группе сравнения у женщин объясняется, на наш взгляд, исходно низкими начальными концентрациями мельдония в данной группе.

Ни в одной из обследуемых групп за 14 дней исследования препарата L-карнитин показатели спуртовой нагрузки, такие как пиковая и средняя мощность, практически не изменились, что свидетельствует о стабильности уровня физической работоспособности добровольцев и отсутствии влияния препарата L-карнитин на данные показатели.

При сравнении динамики среднегрупповых значений концентрации мельдония в моче добровольцев, концентрация препарата в группе, принимавшей L-карнитин (вне зависимости от пола) была выше, чем в группе сравнения. Пик увеличения концентрации мельдония в моче у добровольцев, принимавших L-карнитин, наблюдался после 3 дней приема препарата, а в группе сравнения – после 7-го дня (табл. 3). Несмотря на наличие в группах общих черт в динамике среднегрупповых значений

Таблица 3

**Влияние L-карнитина на экскрецию мeldonия в моче.
Применение L-карнитина на «День_L0»**

Группа	Медиана (25–75 перцентили) экскреции мeldonия в моче, мкг/мл						
	День_191	Background	День_L3	День_L7	Day L14		День L15
					до функционального тестирования	после функционального тестирования	
L-карнитин, мужчины (n = 7)	0,16 (0,05–0,20)	0,08 (0,05–0,30)	0,15 (0,10–0,29)	0,12 (0,05–0,29)	0,10 (0,04–0,28)	0,06 (0,01–0,16)	0,07 (0,04–0,21)
Плацебо, мужчины (n = 7)	0,03 (0,02–0,14)	0,10 (0,06–0,15)	0,11 (0,05–0,14)	0,12 (0,10–0,14)	0,10 (0,03–0,18)	0,05 (0,03–0,10)	0,11 (0,06–0,18)
L-карнитин, женщины (n = 7)	0,15 (0,10–0,22)	0,01 (0,0–0,07)*	0,10 (0,30–0,39)*	0,11 (0,02–0,16)*	0,07 (0,04–0,09)	0,03 (0,02–0,05)	0,03 (0,02–0,12)
Плацебо, женщины (n = 7)	0,14 (0,08–0,19)	0,0 (0,0–0,14)*	0,05 (0,02–0,07)*	0,03 (0,01–0,11)	0,04 (0,0–0,07)	0,01 (0,0–0,06)	0,02 (0,01–0,04)
<i>Примечание.</i> * – достоверные различия с предыдущим анализом мочи достоверны (ANOVA).							

концентрации препарата «Кардионат»® в моче, был проведен индивидуальный анализ динамики данного показателя у спортсменов, участвующих в исследовании. Оказалось, что у 1 добровольца (женщина) концентрация мeldonия в моче увеличилась с 0,11 мкг/мл до 0,62 мкг/мл после 3 дней приема L-карнитина. К 7-м суткам концентрация препарата снизилась до уровня ниже исходных значений (0,02 мкг/мл). После окончания приема L-карнитина у 1 добровольца наблюдалось умеренное увеличение концентрации – 0,09 мкг/мл. Наибольшее увеличение концентрации мeldonия в моче на фоне приема L-карнитина отмечалось у другого добровольца (женщина). Так, при исходной концентрации препарата Кардионат® в моче 0,18 мкг/мл, через 3 дня приема L-карнитина концентрация увеличилась в 10 раз и составила 1,81 мкг/мл. К 7-м суткам у добровольца концентрация препарата снизилась до 1,20 мкг/мл. Однако после окончания приема L-карнитина у добровольца выявлено повторное увеличение концентрации мeldonия в моче до 1,37 мкг/мл. Функциональное нагрузочное тестирование привело к резкому снижению концентрации мeldonия до 0,22 мкг/мл с последующим умеренным ее уве-

личением до 0,53 мкг/мл через 1 сут. Обращает на себя внимание схожесть динамики концентрации мeldonия в моче добровольцев в обеих группах в начале проведения пробы. Наибольшее увеличение концентрации мeldonия отмечалось на 3-и сутки (у 4 мужчин и 5 женщин в каждой группе). Снижение концентрации мeldonия отмечалось после функционального нагрузочного тестирования в группе, принимавшей L-карнитин, у 5 из 7 мужчин и у 6 из 7 женщин. Применение L-карнитина провоцирует увеличение концентрации мeldonия на 3- и 7-е сутки приема в группе женщин в 10 и 11 раз соответственно. При этом в группе сравнения также было получено увеличение концентрации препарата в 5 раз на 3- и 7-е сутки у женщин. При этом выявлено снижение концентрации мeldonия сразу после функционального нагрузочного тестирования с последующим ее увеличением через 1 сутки.

Обсуждение

В исследованиях, проведенных в Латвийском институте органического синтеза, максимальная концентрация мeldonия в плазме крови здоровых добровольцев после перорального приема в жидкой форме препарата достигалась

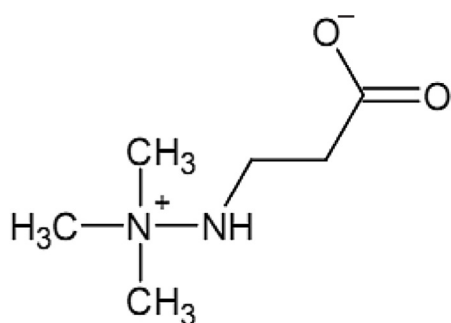
через 2 ч, а период его полувыведения из плазмы крови составлял около 18 ч [14]. Такие же данные были получены в другом исследовании, в котором пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от приема мельдония: 1-я группа – однократный прием препарата 1500 мг в сут и 2-я – по 500 мг 3 раза в сут в течение 13 дней. В 1-й группе период полувыведения составил $6,58 \pm 0,91$ ч, а во 2-й – $14,60 \pm 2,52$ ч, что свидетельствует о накоплении мельдония в тканях организма при многократном приеме препарата [15]. Аналогичные результаты были получены при исследовании 5 добровольцев с однократной дозой 500 мг мельдония. Следовое количество препарата (концентрация < LOQ [10 нг/мл]) обнаруживалось до 91-го дня (13 нед) после введения, у 5 добровольцев после 2-кратного введения ($500 \text{ мг} \times 2$ раза в день в течение 6 дней). Мельдоний (< LOQ) обнаруживался в пробах мочи у добровольцев в течение 137 дней. [13] При однократном внутривенном введении мельдония в дозе 1000 мг период полувыведения из плазмы составлял $6,55 \pm 1,17$ ч. [16]. При многократном внутривенном введении (инъекции по 500 мг в сут в течение 6 дней) период полувыведения увеличивался до $15,34 \pm 3,14$ ч, что свидетельствовало о накоплении препарата.

Похожие результаты получены в рандомизированном открытом исследовании – фаза I: при однократном внутривенном введении мельдония в дозе 750 мг период полувыведения из плазмы крови составил $3,3 \pm 1,13$ ч; при многократном введении (500 мг в сут в течение 5 дней) период полувыведения из плазмы крови составил $6,12 \pm 1,33$ ч. По полученным результатам составлен математический прогноз выведения препарата мельдоний из организма – динамика выведения мельдония из плазмы крови после многократного введения не линейна, однако данные о динамике выведения мельдония в моче не были представлены [15, 17]. Роль транспортных систем в необычной элиминации мельдония наиболее вероятно связана с высокой аффинностью молекулы к органическому транспорту катионов-2 (OCTN2), обеспечивающих захват в почках, транспорт и накопление в тканях [18]. При однократном приеме

мельдония на 16-е сутки средняя концентрация составила 80 нг/мл и при наблюдении до 49-х суток с индивидуальными концентрациями – от 10 до 200 нг/мл. При многократных внутривенных введениях индивидуальная концентрация вещества в моче колебалась от 1 до 9 мг/мл до 33-го дня наблюдения, после отмены приема. В анализе крови авторами было обнаружено наличие мельдония во фракции красной крови, исходя из чего был сделан вывод о том, что мельдоний может накапливаться в эритроцитах, высвобождаясь по мере их разрушения. Как показали наши исследования, при использованной схеме применения мельдония (пероральное курсовое применение в течение 21 дня) и указанных дозировках (1,0 и 2,0 г/сут) наблюдается стабильное долгосрочное присутствие мельдония в моче. Гипотеза об ограниченной метаболической способности печени по отношению к мельдонию подтверждается, поскольку мельдоний в основном выводится без изменений через почки. В таких случаях процесс элиминации препаратов характеризуется нелинейной кинетикой, описание которой требует нестандартных подходов. Также следует учитывать высокую вероятность накопления мельдония в тканях.

Мельдоний представляет собой полярную ионизированную молекулу (рис. 5), которая плохо растворяется в двойном липидном слое клеточных мембран. Благодаря цвиттер-ионной природе, перенос через биологические мембраны могут осуществлять эндогенные соединения, отвечающие в организме за транспорт органических анионов или катионов *in vivo*. Эффективность такого переноса зависит от pH среды и величины pKa соответствующей ионогенной группы препарата. Однако при высоких концентрациях субстрата, что и было смоделировано в процессе исследований, этот процесс также может достигнуть предельной степени нагрузки. Кроме того, он может быть ингибирован другими молекулами, участвующими в карнитинном цикле.

Учитывая вышеизложенное, а также строение биологических мембран и контактные свойства их поверхностей, можно предположить, что в условиях насыщения избыток мельдония локализован снаружи двойного

Молекулярная формула $C_6H_{14}N_2O_2$

Молекулярная масса = 146,18756

Моноизотопная масса = 146,105528 Da

Рис. 5. Структурная формула, брутто-формула и молекулярная моноизотопная масса мельдония 3-(2,2,2-триметилгидразиния пропионата).

липидного слоя в виде ионных пар с его компонентами, например, с фосфолипидами, белками или гетерогенными макромолекулами. Абсорбированный клетками крови мельдоний легко образует гидрофобные ионные пары с липидами плазмы крови. Исходя из физико-химических свойств молекулы мельдония, а также числа возможных акцепторов водородной связи, происходит образование нековалентных комплексов не только с полярными молекулами (преимущественно за счет большой полярной площади, более 52 Å), но и с нейтральными, и слабо гидрофобными молекулами. Возможность достаточно беспрепятственно проникать через мембраны подтверждает тот факт, что он преодолевает гематоэнцефалический барьер, при этом мембранный потенциал совершенно не затрудняет перенос. После проникновения через мембрану, он достаточно легко диссоциирует уже внутри клетки, где мельдоний, несомненно, включается в карнитиновый цикл, но из-за существенного стехиометрического смещения может и оставаться в связи с другими молекулами, причём даже не избирательно. Мельдоний снижает уровень карнитина в организме человека и транспорт длинноцепочечных кислот через клеточные мембраны, предотвращая накопление активированных форм неокисленных жирных кислот. Карнитин является основным конкурирующим веществом *in vivo* с мельдонием, и увеличение уровня экзогенного карнитина приводит к увеличению концентрации мельдония в биологических жидкостях за счет его высвобождения

из тканевых липидных депо (см. табл. 3). Фармакокинетические характеристики скорости поглощения, выведения и распределения (в плазме и тканях) непосредственно влияют на длительность и интенсивность действия препарата. Известно, что некоторые лекарства связываются с белками и поэтому медленно высвобождаются и выводятся из организма, поскольку белки не фильтруются почечными клубочками. Традиционно подобные препараты имеют очень длительный период полувыведения, такие как амиодарон (более 100 дней), флуфеназин (более 12 дней) или флуоксетин (до 30 дней). Известно, что кислые препараты связываются и переносятся сывороточным альбумином, в то время как основные препараты связываются и переносятся иммуноглобулинами. Мельдоний является цвиттер-ионом, который может связываться с обоими типами транспортных белков плазмы крови. По этой причине вполне вероятно, что мельдоний может в связанном с белками состоянии оставаться в плазме крови длительное время и медленно распределяться по тканям. Отчасти в пользу этого утверждения свидетельствует тот факт, что мельдоний не метаболизируется и не обладает значимой, однозначно доказанной фармакологической активностью. Данный факт подтверждается также и полученными нами данными о концентрациях мельдония в плазме крови и моче добровольцев до и после нагрузочных тестов. После нагрузки концентрация мельдония в моче несколько снижалась, а через 1 сутки значительно возрастала. Это сви-

детельствует в пользу предположения об ускорении выведения мельдония из тканей за счет активации циклов изолимонной кислоты, липолиза и др. Дополнительным свидетельством является дробное выведение мельдония, а также значительные концентрационные колебания обнаруживаемого мельдония в анализируемых образцах даже спустя месяцы после полного прекращения употребления препарата. Принимая во внимание то, что мельдоний обладает достаточно большим объёмом распределения и высокой биодоступностью вследствие особенностей строения и свойств своей молекулы, он распределяется в плазме и транспортируется к тканям в связанном с белками комплексе.

Заключение

По данным литературы, мельдоний в организме у большинства людей практически не метаболизируется или, за редким исключением, у некоторых лиц с индивидуальными особенностями механизмов энергообмена метаболизируется очень медленно. Авторы ранее выполненных исследований предполагали быструю элиминацию мельдония с ограниченным депонированием в организме. Однако эти исследования не всегда проводились с оценкой применения достаточно высоких суточных доз препарата. В настоящем исследовании добровольцы регулярно и многократно принимали мельдоний именно в больших дозах, что обусловило его пролонгированное действие. Наши результаты показали, что при длительном применении таких доз мельдония в конечном итоге достигается состояние устойчивой (равновесной) концентрации препарата в плазме и в тканях, его депонирующих. Проведенная оценка показала, что при таких схемах использования выделение мельдония из организма человека затягивается на длительное время. Как и в других случаях, когда речь идет о препаратах, способных к депонированию в организме и обладающих свойством длительной элиминации после достижения стабильной равновесной концентрации между тканями и плазмой крови, особого внимания при расчете времени его полного клиренса требует определение дозировки и продолжительности приема.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. Mildronate: An Anti-ischemic Drug for Neurological Indications. *CNS Drug Rev.* 2005; 11(2): 151-68.
2. Görgens C., Guddat S., Dib J., Geyer H., Schänzer W., Thevis M. et al. Mildronate (Meldonium) in professional sports – monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography – high resolution/high accuracy mass spectrometry. *Drug Test. Anal.* 2015; 7(11-12): 973-9. DOI: 10.1002/DTA.1788.
3. Cai L.J. et al. Determination of Mildronate in Human Plasma and Urine by UPLC–Positive Ion Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Chromatographia.* 2011; 73: 659–65.
4. Hmelnickis J., et al. Application of hydrophilic interaction chromatography for simultaneous separation of six impurities of mildronate substance. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008; 48: 649–56.
5. 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; 63: 1195-201.
6. Dambrova E., Liepinsh I., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc. Med.* 2002; 12: 275-9.
7. Sjakste N., Kalvinsh I. Mildronate: an anti-ischemic drug with multiple indications. *Pharmacol. Online.* 2006; 1: 1-18.
8. WADA Statement on Meldonium Notice issued to Stakeholders, 2016. Available at: <https://www.wada-ama.org/en/media/news/2016-04/wada-statement-on-meldonium-notice-issued-to-stakeholders> [April 15, 2016].
9. Sobolevsky T., Dikunets M., Rodchenkov G. Use of meldonium (Mildronate) and emoxypine (Mexidol) by Russian athletes: a prevalence study. In: Schänzer W., Thevis M., Geyer H., Mareck U. eds. Manfred Donike Workshop, 33rd Cologne Workshop on Dope Analysis. Cologne: Sportverlag Strauß – Köln; 2015. pp. 210-213.
10. Stuart M., Schneider C., Steinbach K. Meldonium use by athletes at the Baku 2015 European Games. *Br. J. Sports Med.* 2016; 50: 694-8.
11. Liepinsh E., Dambrova M. The unusual pharmacokinetics of meldonium: Implications for doping. *Pharmacol. Res.* 2016; 111: 100.
12. Schobersberger W., Dünnwald T., Gmeiner G., Blank C. Story behind meldonium-from pharmacology to per-

- formance enhancement: a narrative review. *Br. J. Sports Med.* 2017; 51(1): 22-5.
13. Görgens C., Guddat S., Bosse C., Geyer H., Pop V., Schänzer W., Thevis M. The atypical excretion profile of meldonium: Comparison of urinary detection windows after single- and multiple-dose application in healthy volunteers. *J Pharm. Biomed. Anal.* 2017; 138: 175-9.
 14. Simkhovich B.Z., Shutenko Z.V., Meirena D.V., et al. 3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) propionate (THP) – a novel gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor with cardioprotective properties. *Biochem. Pharmacol.* 1988; 37(2): 195-202.
 15. Zhang J., Cai L.J., Peng W.X., Zhu R.H., Yang J., Zhang Q.Z. Nonlinear pharmacokinetic properties of mildronate capsules: a randomized, open-label, single- and multiple-dose study in healthy volunteers. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2013, 27(1): 120-8. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2011.00962.x.
 16. Peng Y., Yang J., Wang Z., Wang J., Liu Y., Luo Z., et al. Determination of mildronate by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study in healthy Chinese volunteers. *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2010; 878(5-6): 551-6. DOI: 10.1016/j.jchromb.2009.12.030.
 17. Zhao Z., Chen J., Peng W., Wang X., Chen Z., Tang H., et al. Single- and Multiple-dose Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Mildronate Injection in Healthy Chinese Subjects Pharmacokinetic of Mildronate Injection. *Drug Res. (Stuttgart, Ger.)*. 2016: 251-6. DOI: 10.1055/s-0035-1569297.
 18. Liepinsh E., Makarova E., Sevostjanovs E., Hartmane D., Cirule H., Zharkova-Malkova O., Grinberga S., Dambrova M. Carnitine and γ -Butyrobetaine Stimulate Elimination of Meldonium due to Competition for OCTN2-mediated Transport. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2016; 120(5): 450-6.
 19. Tretzel L., Görgens C., Geyer H., Thomas A., Dib J., Guddat S., et al. Analyses of Meldonium (Mildronate) from Blood, Dried Blood Spots (DBS), and Urine Suggest Drug Incorporation into Erythrocytes. *Int. J. Sports Med.* 2016; 37(6): 500-2. DOI: 10.1055/s-0036-1582317.

Поступила 09 апреля 2019

Принята в печать 14 октября 2019



ООО «Цилиндр»

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ СТАЛЬНЫХ БАЛЛОНОВ
объемом от 2 до 12 литров по ГОСТ 949-73

АССОРТИМЕНТ СТАЛЬНЫХ БАЛЛОНОВ: баллоны для медицинских газов и смесей, баллоны для технических газов, баллоны с силикатно – эмалевым покрытием внутренней поверхности.

ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПЛОЩАДКА ОСНАЩЕНА ОБОРУДОВАНИЕМ ДЛЯ:

- производства баллонов
- проведения гидравлических и пневматических испытаний баллонов
- дробеструйной обработки внутренней поверхности баллонов
- контроля качества продукции на всех этапах производства

Главное отличие стальных баллонов для медицинского кислорода (согласно п.2.12 ГОСТ 949-73) заключается в максимальной очистке внутренней поверхности баллона от ржавчины, окарины и прочих посторонних включений. Для дробеструйной обработки внутренней поверхности газовых баллонов используется специализированная установка ICS80-A фирмы "VANZETTI EQUIPMENT". В качестве абразива используется стальная литая дробь, обеспечивающая высокое качество очистки без повреждения внутренних стенок баллонов, полностью удаляя любые загрязнения. Степень очистки поверхности до Sa 2 1/2 (ISO 8501-1).

