

Мілдронат® — наднозологічний препарат для коморбідних пацієнтів

Проблема мультиморбідності й коморбідності набуває все більшої актуальності, що підтверджується зростанням числа пацієнтів із ≥5 супутніми хворобами за 10-річний період на 16%. Коморбідні патології часто спостерігаються серед осіб із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), зокрема у представників молодших вікових груп. Ведення коморбідних пацієнтів передбачає високу частоту призначення комбінованого лікування для досягнення цільових показників за кожним із наявних захворювань, що зумовлює необхідність одночасного застосування значної кількості препаратів. Для розв'язання проблеми поліпрагмації одним із перспективних напрямів може стати так звана наднозологічна фармакотерапія.

Наднотологічна терапія

В основі загальних патогенетичних механізмів розвитку коморбідних захворювань лежать універсальні «мережеві» механізми, що взаємодіють на геномному та молекулярному рівнях через різні метаболічні процеси. Сукупність мереж утворює вузли взаємодії (hub), на які можна впливати через рецептори, фактори запалення і гуморальні механізми, що вирішують одразу декілька терапевтичних завдань.

Для багатьох патологічних станів об'єднувальною ланкою є порушення балансу між процесами оксидативного стресу та активністю антиоксидантів. Надмірне утворення вільних радикалів являє собою універсальний механізм пошкодження клітин і тканин при будь-яких патологічних процесах, що спричинені тканинною ішемією та призводять до апоптозу. Тому шішком логічним є припущення, що ліки, які чинять антиоксидантний, антигіпоксантий та цитопротекторний ефекти, можуть розглядатися як кандидати для «вузлової», або наднозологічної фармакотерапії (Недогода, 2020). Одним із таких препаратів є Мілдронат® (мельдоній), що відноситься до класу парціальних інгібіторів β-окислення жирних кислот.

Комплексна дія препарату

Мельдоній є попередником карнітину, структурним аналогом гамма-бутиробетаніну, в якого один атом вуглецю заміщений атомом азоту. Зворотно інгібуючи гамма-бутиробетанілгідроксилазу, він знижує біосинтез карнітину, перешкоджає транспортуванню довголанцюгових жирних кислот через обложки клітин та накопиченню у клітинах активованих форм неокиснених жирних кислот, що у кінцевому підсумку приводить до попередження ушкодження клітинних мембран.

При зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується β-окислення жирних кислот та оптимізується споживання кисню у клітинах, стимулюється окислення глюкози й відновлюється транспортування аденозинтрифосфату (АТФ) від місьць його біосинтезу (мітохондрії) до споживання (цитозоль). У такий спосіб клітини забезпечуються поживними речовинами та киснем, до того ж оптимізується їх споживання.

Своєю чергою при збільшенні біосинтезу попередника карнітину, тобто гамма-бутиробетаніну, активується NO-синтаза, через що покращується реологічні властивості крові та зменшується периферичний опір судин. При зменшенні концентрації мельдонію біосинтез карнітину знову посилюється, і у клітинах поступово збільшується кількість жирних кислот. Вважається, що в основі ефективності дії мельдонію лежить підвищення толерантності до клітинного навантаження (при зміні кількості жирних кислот). Також він відновлює енергозабезпечення нейронів і стимулює процеси нейрогенезу (Шшишкова та співав., 2018).

Препарат Мілдронат® застосовують у комплексній терапії підгострих і хронічних порушень кровопостачання мозку (після інсульту, при цереброваскулярній недостатності), ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічної серцевої недостатності (ХСН) та дисгормональної кардіоміопатії, а також при зниженій працездатності, фізичних і психоемоційних перевантаженнях тощо.

Система метаболічна та антиішемічна дія Мілдронату дозволяє використовувати його замість кількох інших препаратів, що виконують лише частину його функцій.

Комплексна дія препарату Мілдронат® зумовлена тим, що він діє як (Шшишкова та співав., 2018):

- антигіпоксикант — сприяє поліпшенню утилізації організмом кисню і зниженню потреби в ньому органів і тканин, сумарно підвищує стійкість до гіпоксії;
- антиоксидант — зменшує інтенсивність перекисного окислення ліпідів і підвищує активність ендогенних антиоксидантів через нівелювання наслідків окисного стресу;
- цитопротектор — перебудовує енергетичний метаболізм, підвищує його ефективність, зменшує утворення вільних радикалів шляхом блокування окислення жирних кислот;
- вазокоректор — стимулює вироблення оксиду азоту шляхом зменшення інтенсивності його вільнорадикальної інактивації, сприяє усуненню дисфункції ендотелію;
- енергокоректор — збільшує інтенсивність процесів окислення глюкози, підвищує енергетичний потенціал клітини.

Таким чином, Мілдронат® є препаратом вибору для коморбідних пацієнтів завдяки корекції метаболізму й мультифакторному захисту органів і тканин.

Лікування пацієнтів із серцево-судинною патологією

Мілдронат® продемонстрував свою ефективність у складі комбінованої терапії пацієнтів із ССЗ.

Найбільш значущими є результати багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного випробування II фази ефективності та безпеки Мілдронату

при лікуванні осіб зі стабільною стенокардією (Dzerve, 2011). У дослідженні взяли участь 512 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу за класифікацією Канадської асоціації кардіологів (ССС), які були рандомізовані у групу плацебо й чотири групи, що отримували різні дози препарату: 50, 150, 500 та 1500 мг двічі на добу. Найкраща динаміка спостерігалася у хворих, які застосовували Мілдронат® по 500 мг два рази на добу. Так, даний препарат у поєднанні зі стандартною терапією через три місяці статистично достовірно збільшував час до виникнення нападу стенокардії під час велоергометрії (з 362,15±119,92 до 382,49±142,29 с).

У 150 хворих після гострого інфаркту міокарда (ІМ) із проявами недостатності кровообігу I-II стадії за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) внутрішньовенне застосування мельдонію протягом 10-14 днів у дозі 1000 мг/добу в складі комбінованого лікування приводило до зниження летальності, поліпшення показників ехокардіографії та адаптації до фізичних навантажень (Olimov et al., 2015).

У відкритому рандомізованому дослідженні взяли участь 140 пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) з підйомом сегмента ST і подальшим виходом у Q-ІМ без клінічних проявів ХСН в анамнезі. Комплексна терапія з раннім включенням мельдонію у дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно протягом двох тижнів із переходом на пероральне приймання до 1,5 місяця сприяла прискореному відновленню діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), зниженню концентрації мозкового натрійуретичного пептиду (NT-проBNP) у крові, частоти виникнення шлуночкових екстрасистол високих градацій у перші 6 год після тромболізу та вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів (Mikhin et al., 2014). Препарат достовірно прискорював відновлення максимальної швидкості потоку в фазу раннього діастолічного наповнення ЛШ незалежно від проведення тромболізу, а також позитивно впливав на величину часу ізволометричного розслаблення ЛШ при розширенні фізичних навантажень у ранньому реабілітаційному періоді (Титова, Чуканова, 2016).

У відкритому рандомізованому дослідженні, що включало 60 хворих на 3-4-му тижні після перенесеного ІМ із симптомами СН II-III ФК, оцінювали вплив мельдонію в дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно у межах комбінованої терапії протягом відновного періоду. Було виявлено поліпшення клінічного стану пацієнтів, зниження частоти епізодів аритмії та ішемії, нападів стенокардії, потреби у прийманні нітратів, вмісту NT-проBNP у крові, а також зменшення кількості осіб із несприятливими титрами ремоделювання ЛШ, покращання діастолічної функції серця, зниження гіперактивної симптоадантальної системи (Стаценко та співав., 2014). У 67 пацієнтів, які перенесли ІМ та перебували під амбулаторним наглядом, застосування мельдонію у дозі 500 мг двічі на добу протягом 12 тижнів сприяло зменшенню прогресування і госпіталізації із приводу ХСН, нападів стенокардії, пароксизмальних порушень ритму, поліпшенню якості життя, зниженню рівня артеріального тиску та тривожності (Нечаєва, Желтикова, 2015).

На додачу, включення мельдонію по 1000 мг/добу внутрішньовенно протягом двох тижнів до комплексу заходів вторинної профілактики з метою скорочення термінів реабілітації пацієнтів зі ішемією міокарда після проведення черезшкірних коронарних втручань підсилювало кардіопротекторний ефект під час фізичних навантажень. Це було підтверджено позитивною динамікою електрокардіограми та біохімічних маркерів ішемії міокарда (Luamina et al., 2014).

Окрім того, дослідники оцінювали додавання мельдонію до стандартної антиангінальної та антиаритмічної терапії у 147 пацієнтів зі стабільною ІХС і шлуночковою екстрасистолією (II-IV градації за Lowen). Було показано, що його використання підвищує толерантність до фізичного навантаження, покращує клінічний стан і показники якості життя хворих, систолічну й діастолічну функцію ЛШ, позитивно впливає на рівень ліпопротеїнів низької щільності (Григорян та співав., 2019).

Також було продемонстровано, що у 62 осіб із захворюванням периферичних артерій мельдоній у дозі 500 мг два рази на добу в поєднанні зі стандартною терапією протягом 24 тижнів достовірно збільшував дистанцію до виникнення симптомів переміжної кульгавості (Недогода, 2020).

Вплив на неврологічний статус

Тактика ведення пацієнтів із хронічними формами ішемії на практиці передбачає застосування вазоактивних та нейрометаболічних препаратів. При коморбідності доцільним є комбіноване використання лікарських засобів, що мають ≥2 показань для їх призначення хворим на ССЗ. Для Мілдронату на нервову систему реалізується декількома паралельними механізмами, зокрема поліпшенням мозкового кровообігу та усуненням впливу факторів ризику, а також захистом нейронів і стимуляцією нейрогенезу (Федін та співав., 2020).



М.М. Долженко

У цьому контексті цікавими є результати наглядового неінтвенційного багатоцентрового дослідження СТЕМ. У ньому вивчали вплив ступінчастої (1000 мг/добу у вигляді ін'єкції по 10 мл протягом 10 днів, далі 30 днів у формі капсули по 500 мг двічі на добу) й пероральної терапії (капсули 500 мг два рази на добу) препаратом Мілдронат® на неврологічний статус, когнітивні функції та астеничний синдром у 4952 пацієнтів із хронічною недостатністю мозкового кровообігу та ІХС (середній вік — 59,54±9,65 року) в амбулаторних умовах.

Було показано, що приріст випадків повного регресу неврологічних симптомів виявився вищим у групі хворих, які отримували ступінчасту терапію. Найвиразнішу динаміку зниження частоти помірних і тяжких симптомів було відзначено за такими показниками, як:

- головний біль;
- запаморочення;
- шум у вухах;
- емоційні розлади;
- порушення координації.

Мілдронат® найбільшою мірою впливав на загальну астенію і знижену активність, а також істотно покращував когнітивні функції. При цьому зростання кількості пацієнтів без когнітивних порушень у групі ступінчастої терапії виявилось більш значущим, ніж серед тих, хто отримував пероральне лікування (Федін та співав., 2020). Разом із тим встановлено, що при гострому інсульті мельдоній за клінічною ефективністю та безпекою не поступається універсальному периферичному вазодилатору циннапезилу та має як цитопротекторний, так і вазодилаторний вплив, що забезпечує антиішемічний дію препарату (Zhu et al., 2013).

Ефективність застосування мельдонію (щодня внутрішньовенно краплинно по 10 мл 10% розчину протягом 10 днів, а потім перорально 250 мг протягом 2-3 тижнів) при доданні до стандартної терапії вивчали в 114 пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту (Котов та співав., 2015). Було продемонстровано виразніше зменшення неврологічного дефіциту за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS), збільшення можливостей щодо самообслуговування за модифікованою шкалою Ренкіна і рівня рухової активності за індексом мобільності. Також дослідники встановили ефективність мельдонію у дозі 1000 мг/добу на додаток до стандартного курсу нейрореабілітаційних заходів в осіб із постінсультною афазією різного ступеня тяжкості.

Застосування у хворих на цукровий діабет

У клінічних дослідженнях використання препарату Мілдронат® у пацієнтів із ХСН та ІХС на тлі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу було виявлено зниження частоти ангінальних нападів, проявів ХСН, істотне зменшення потреби хворих у нітратах короткої дії, а також поліпшення систолічної та діастолічної функції міокарда (Горюцький та співав., 2009). Препарат також сприятливо впливає на рівень глікованого гемоглобіну, тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності (Стаценко та співав., 2010).

Важливо відзначити, що ці позитивні ефекти поєднуються з антиоксидантною дією мельдонію в осіб із порушеннями мозкового кровообігу та ЦД, сприяють поліпшенню перебігу діабетичної невропатії (ослаблення невротичного болю, парестезій і кінцівках) та нефропатії (поліпшення гломерулярної фільтрації, зниження рівня креатиніну, мікральбумінурії) (Стаценко та співав., 2011).

Висновки

1. Мілдронат® — препарат «вузлової», або наднозологічної фармакотерапії у пацієнтів із широким спектром захворювань, як-то ІХС, ХСН, порушення ритму, цереброваскулярна патологія, ЦД, астения, психоvegetативні розлади тощо.
2. Мілдронат® є варіантом вибору для коморбідних хворих завдяки корекції метаболізму та мультифакторному захисту органів і тканин, що сприяє зменшенню поліпрагмації.
3. У коморбідних пацієнтів із ССЗ застосування Мілдронату покращує клінічний стан і показники якості життя, підвищує толерантність до фізичного навантаження та сприяє скороченню термінів реабілітації.

МІЛДРОНАТ®

Meldonium



Стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи*



Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу*



Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку та судин!



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Мілдронат®.

Склад: діюча речовина: meldonium. **Лікарська форма.** Капсули тверді, розчин для ін'єкцій. **Код АТХ.** C01E B22. **Показання.** У комплексній терапії в наступних випадках: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мeldonium та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Добова доза становить 500-1000 мг, можна застосовувати всю дозу за один прийом або розподілити її на 2 прийоми. Максимальна добова доза становить 1000 мг. **Побічні реакції.** Алергічні реакції, головні болі, інфекції дихальних шляхів, диспнея. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Гріндекс», Латвія. Р. П. UA/3419/01/01 від 02.07.2020; Р. П. UA/3419/02/02 від 08.07.2020.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «АС «Гріндекс» в Україні.



Представництво «АС «Гріндекс»:

03040, м. Київ, вул. Красилівська 11, оф. 3.

Телефон: (044) 498-42-32

E-mail: info@grindex.ua

<https://mildronat.ua/>

Grindex

©Grindex, 2021