

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ,
А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

МЕТАМАКС

Meldonium



*Покращує метаболізм
та енергозабезпечення клітин¹*



- ✓ **кардіопротекторний²**
- ✓ **антиангінальний²**
- ✓ **антигіпоксичний²**

Склад: Діюча речовина: 1 мл розчину містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 100 мг; по 5 мл в ампулі, 10 ампул в упаковці. Діюча речовина: 1 капсула містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату 250 мг; 40 капсул в упаковці. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Код АТХ С01Е В22. Показання. Розчин для ін'єкцій: У комплексній терапії наступних захворювань: 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. Капсули: У складі комплексної терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність і дисгормональна кардіоміопатія). Гострі та хронічні порушення кровообігу мозку (мозкові інсульти та хронічна недостатність мозкового кровообігу). Геморетальні та крововиливи у сітківку різної етіології, тромбоз центральної вени сітківки та її гілок, ретинопатії різної етіології (діабетична, гіпертонічна). Знижена працездатність, фізичне перевантаження. Абстинентний синдром при хронічному алкоголізмі (у комбінації зі специфічною терапією алкоголізму). Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах). Органічні ураження центральної нервової системи. Тяжкі порушення функції печінки та/або нирок, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність (немає достатніх даних про безпеку застосування). Спосіб застосування та дози. Розчин для ін'єкцій: Застосовувати внутрішньовенно. Застосування препарату не передбачає спеціального приготування перед введенням. У зв'язку з можливим збуджувальним ефектом препарат рекомендується застосовувати в першій половині дня. Дорослі. Захворювання серця та судинної системи; порушення мозкового кровообігу. Доза становить 500 мг - 1000 мг (5-10 мл) на добу, дозу вводять за один раз або розподіляючи її на 2 дози. Максимальна добова доза становить 1000 мг. Знижена працездатність, фізичне і психоемоційне перенапруження та період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. Доза становить 500 мг (5 мл) на добу. Максимальна добова доза становить 500 мг. Тривалість курсу лікування 4-6 тижнів. Курс лікування можливо повторити 2-3 рази на рік. Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку з порушеннями функцій печінки та/або нирок можливе зменшення дози мeldonium. Пацієнтам з порушеннями функцій нирок. Оскільки препарат виводиться організмом через нирки, пацієнтам з порушеннями функцій нирок від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мeldonium. Пацієнти з порушеннями функцій печінки. Пацієнтам з порушеннями функцій печінки від легкого до середнього ступеня тяжкості слід застосовувати меншу дозу мeldonium. Діти. Відсутні дані про безпеку та ефективність застосування мeldonium дітям віком до 18 років, тому застосування мeldonium цій категорії пацієнтів протипоказане. Капсули: Призначати дорослим внутрішньо. Серцево-судинні захворювання або порушення мозкового кровообігу. У складі комплексної терапії слід приймати по 0,5-1 г на добу, за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування - 4-6 тижнів. Кардіалгія на тлі дисгормональної дистрофії міокарда - внутрішньо по 0,5 г на добу, за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування - 12 днів. Гостра фаза порушень мозкового кровообігу - застосовувати ін'єкційну лікарську форму препарату протягом 10 днів, у подальшому перейти на застосування препарату внутрішньо по 0,5-1 г на добу за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування - 4-6 тижнів. Хронічні порушення мозкового кровообігу - внутрішньо по 0,5 г на добу за 1 прийом (або розділити добову дозу на 2 прийоми). Курс лікування - 4-6 тижнів. Повторні курси (2-3 рази на рік) можливі після консультації з лікарем. Судинна патологія та дистрофічні захворювання сітківки. Застосовувати ін'єкційну лікарську форму препарату. Розумові та фізичні перевантаження, в тому числі у спортсменів. Застосовувати по 0,25 г 4 рази на добу. Курс лікування - 10-14 днів. У разі необхідності лікування повторити через 2-3 тижні. Спортсменам призначати по 0,5-1 г внутрішньо 2 рази на добу перед тренуваннями. Тривалість курсу в підготовчий період - 14-21 день, у період змагань - 10-14 днів. Хронічний алкоголізм. По 0,5 г 4 рази на добу. Курс лікування - 7-10 днів. Побічні реакції. З боку серцево-судинної системи: рідко - тахікардія, аритмія, зміни артеріального тиску. З боку системи кровотворення: еозинофілія. З боку центральної нервової системи: рідко - головний біль, запаморочення, психомоторні порушення, парестезії, тремор, збудження. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко - діарея, нудота, блювання, біль у животі, диспептичні явища, металевий присмак у роті, сухість у роті або гіперсалівація. Алергічні реакції: рідко - почервоніння та свербіж шкіри, кропив'янка, висип, ангіоневротичний набряк, дуже рідко - анафілактичний шок. З боку системи дихання: задишка, сухий кашель. Загальні порушення та реакції в місці введення: гіперемія, біль у місці введення. Інші: озноб, біль у грудях, слабкість, гіпертермія, пітливість. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. № UA/3572/02/01, UA/3572/01/01. Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕТАМАКС № UA/3572/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕТАМАКС № UA/3572/02/01.

Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

Методы коррекции эндотелиальной дисфункции в современной кардиологии

Основой превентивной ангиологии служат прогнозирование вероятных сердечно-сосудистых событий и своевременная коррекция их факторов риска. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается в качестве ключевого патогенетического фактора в формировании артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза, диабета, ожирения (Воробьева О.В., 2014). Понимание функции и механизмов работы эндотелия сосудов необходимо для своевременной коррекции ЭД и улучшения прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

В настоящее время ССЗ по-прежнему остаются основной причиной в структуре смертности населения в большинстве стран Европы (~40% всех летальных исходов у лиц в возрасте <75 лет, при этом на случаи внезапной сердечной смерти приходится >60%). Украина занимает одно из лидирующих мест в Европе по уровню смертности вследствие ССЗ – 459,48 на 100 тыс. населения (для сравнения: во Франции этот показатель составляет 30,08, в Германии – 75,09, Великобритании – 76,11, Польше – 88,37).

Максимальные показатели распространенности в Украине демонстрирует ИБС. Смертность от ИБС составляет 71,1% в структуре общей сердечно-сосудистой смертности (Коваленко В.Н., 2008; Гандзюк В.А., 2014). У пациентов пожилого и старческого возраста главной причиной формирования ИБС является атеросклеротическое поражение сосудов сердца. У лиц молодого возраста наряду с ранними атеросклеротическими изменениями отмечаются и вазорегуляторные нарушения, которые приводят к спазму коронарных артерий, дисфункции свертывающей и противосвертывающей систем крови с последующими тромбозами и тромбоэмболиями сосудов сердца. Ведущая роль в патогенезе ИБС отводится ЭД.

Здоровый эндотелий

Эндотелиальные клетки образуют единый клеточный слой, который выстилает сосудистую и лимфатическую системы, тем самым образуя полупроницаемый барьер между кровью и лимфой и окружающими тканями. Общее количество клеток эндотелия – $1-6 \times 10^{13}$, площадь их покрытия превышает 1000 м². Эндотелий не только служит барьером между сосудистой стенкой и циркулирующей кровью, но и продуцирует vasoактивные вещества и медиаторы. Кроме того, он участвует в модуляции метаболического гомеостаза (трофическая функция), сосудистой гемодинамики (тоническая функция), проницаемости сосудов, регуляции коагуляции и клеточной экстравазации (Жаринова В.Ю., 2012).

Важнейшей из функций эндотелия является регуляция сосудистого тонуса. Furchgott и Zawadzki (1980) было установлено, что введение ацетилхолина приводит к расслаблению сосудов вследствие высвобождения эндотелием эндотелиального фактора релаксации, каковым является оксид азота – NO. В организме человека NO синтезируется из L-аргинина в присутствии кислорода под действием ферментов NO-синтаз (NOS). В нормальных условиях NOS поддерживает оптимальный уровень синтеза NO, необходимый для реализации его физиологических функций. Оксид азота реализует широкий спектр биологических эффектов, представляя собой своего рода универсальный клеточный мессенджер. Молекула NO проста, она не нуждается в рецепторах или специальных каналах, легко проникает через мембрану клетки и компоненты межклеточного вещества. Время полужизни NO – в среднем не более 5 с, а расстояние возможной

диффузии невелико (~30 мкм), однако молекула обладает крайне высокой реакционной способностью, что делает ее эффективным посредником в регуляции ряда физиологических реакций (Сосунов А.А., 2000).

Известно, что NO уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке, а также адгезию тромбоцитов, тем самым препятствуя тромбообразованию, подавляет синтез эндотелина-1 (мощного эндогенного вазоконстриктора и стимулятора пролиферации миоцитов сосудистой стенки), препятствует избыточному нагромождению внеклеточного матрикса (Слободской В.А., 2009). Однако основным и важнейшим эффектом NO является вазодилатация. Диффузия NO в гладкомышечную клетку сосудистой стенки катализирует образование из гуанозинтрифосфата цГМФ, который блокирует поступление ионов кальция в клетку. В результате гладкомышечные клетки сосудистой стенки расслабляются, а просвет сосуда расширяется. Постоянная выработка физиологических доз NO поддерживает необходимый для адекватного кровотока просвет сосуда, а также препятствует адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке. Нарушение выработки NO является прямым следствием дисфункции эндотелия и рассматривается сегодня как патогенетическое звено в развитии АГ, ИБС, атеросклеротического поражения сосудов, цереброваскулярных заболеваний, диабетической ангиопатии (Бабушкина А.В., 2009).

ЭД и ишемия

Под ЭД следует понимать снижение или отсутствие эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на физиологические стимулы. Ранее было доказано, что ЭД лежит в основе патогенеза большинства ССЗ: ИБС, АГ, сердечной недостаточности. Одним из методов, верифицирующих состояние эндотелийзависимой вазодилатации, является введение ацетилхолина в периферическую или коронарную артерию. При этом ЭД может проявлять себя либо спазмом артерии, либо отсутствием реакции на введение ацетилхолина в отличие от нормальных сосудов, которые реагируют дилатацией. К настоящему времени является доказанным факт снижения эндотелийзависимой вазодилатации в периферических сосудах при таких факторах риска атеросклероза, как курение, АГ, пожилой возраст. В связи с тем что ЭД рассматривают в качестве наиболее раннего этапа развития атеросклероза, приемы и механизмы их возникновения принято считать общими. Как и в случае атеросклероза, в развитии ЭД имеет значение увеличение количества свободных радикалов (оксидативный стресс), гипертриглицеридемия в сочетании с дислипидемией, энергетический дефицит (нарушение продукции или транспорта АТФ), ряд токсических воздействий (Малая Л.Т. и соавт., 1999). В исследовании В.Б. Сергиенко, Е.В. Сакутиной и соавт. (1999) показано, что у больных

с интактными и малоизмененными коронарными артериями нарушение эндотелийзависимой вазодилатации может стать причиной возникновения миокардиальной ишемии. Этот факт указывает на прямую связь между ЭД и ИБС.

Ишемическое повреждение миокарда

Отсутствие адекватной вазодилатации в условиях ЭД приводит к стойкому вазоспазму и развитию ишемии миокарда. В условиях ишемии энергетический обмен в кардиомиоцитах претерпевает значительные изменения. Основными источниками энергии для кардиомиоцитов служат свободные жирные кислоты (СЖК), глюкоза и лактат. 60-80% всего АТФ, который требуется кардиомиоциту для адекватной работы, обеспечивается окислением СЖК. Вместе с тем этот процесс требует на 10% больше кислорода для выработки того же количества АТФ, чем утилизация глюкозы. В процессе анаэробного гликолиза образуется небольшое (~10%) количество АТФ и пирувата, а затем пируват поступает в митохондрии, где с помощью пируватдегидрогеназного комплекса подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА).

Ацетил-КоА поступает в цикл Кребса, где и синтезируется АТФ, который расходуется в ходе сокращения кардиомиоцитов. В условиях нехватки кислорода синтез АТФ значительно снижается, что восполняется усилением захвата глюкозы и быстрым истощением запасов гликогена, активацией гликолиза. В результате накапливается лактат, разобщается окислительное фосфорилирование, развивается лактоацидоз и перегрузка кардиомиоцитов ионизированным кальцием. Лактоацидоз активирует фосфолипазу А2, обуславливающую повреждение мембранных структур и иницирование процессов перекисного окисления липидов. В результате формируется гипоксический тип метаболизма, в котором снижается окисление глюкозы и преобладает окисление СЖК (Трифонов О.Ю., 2013). Резкий дисбаланс между окислением глюкозы и СЖК в сторону последних, а также повышенная концентрация СЖК в ишемизированной зоне – основные факторы повреждения и дисфункции миокарда (Стаценко М.Е. и соавт., 2012).

Современные методы коррекции ЭД и миокардиальной ишемии

Одним из методов коррекции ЭД является применение метаболических препаратов, регулирующих эндотелийзависимую вазодилатацию. Одним из них является препарат L-аргинина Тивомакс («Дарница»). В условиях оксидативного стресса возрастает конкуренция за субстрат между NOS и аргиназой. При этом назначение L-аргинина, предшественника оксида азота, восстанавливает запасы субстрата для продукции NO-синтазы и устранения ЭД. Усиление продукции и высвобождения NO, вызванное L-аргиномом, может способствовать улучшению эндотелиальной функции у пациентов с гиперхолестеринемией

(Maxwell A.J. et al., 2000; Kawano H., 2002). Улучшение эндотелиальной функции у пациентов со стабильной ИБС на фоне перорального приема L-аргинина в течение 4 нед установлено в исследовании W.H. Yin и соавт. (2005). А.В. Созыкин и соавт. (2000) продемонстрировали существенное улучшение эндотелиальной функции, переносимости физической нагрузки и снижение агрегации тромбоцитов на фоне лечения L-аргиномом в течение 10 дней. Эти данные свидетельствуют о том, что препараты L-аргинина, в частности Тивомакс, могут быть рекомендованы к применению в комплексной терапии ИБС.

Изменения метаболизма кардиомиоцитов при ишемии могут рассматриваться как точка приложения для препаратов, способных прямо воздействовать на процессы, протекающие в митохондриях. Одним из таких лекарственных средств является мельдоний. Механизм его кардиопротекторного действия состоит в конкурентном ингибировании фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, осуществляющего синтез карнитина. Последний служит переносчиком жирных кислот через мембрану митохондрий, где осуществляется их кислородзависимое окисление. Снижение синтеза карнитина и уменьшение окисления жирных кислот восстанавливают энергетический баланс кардиомиоцитов в состоянии гипоксии и повышают их функциональные резервы. Многочисленными клиническими исследованиями продемонстрирована высокая антиишемическая эффективность мельдония при стенокардии (Dzerge V. et al., 2010, 2011; Lewandowski E. D., 2000; Куртишенко Н.П. и соавт., 2005; Курята Ф.В., Караванская И.Л., 2012), инфаркте миокарда (Киселев А.Р., Шварц В.А., Посненкова О.М., 2010), отмечено его положительное действие на толерантность к физической нагрузке (Дзерге В., 2010), уменьшение клинических проявлений стенокардии (Лутай М.И. и соавт., 2014), снижение потребления нитратов, в том числе у пожилых пациентов (Кузнецова С.В. и соавт., 2007; Пустозеров В.Г. и соавт., 2009; Веденьева В.В. и соавт., 2010). Установлена целесообразность применения мельдония в комбинированной терапии как систолической, так и диастолической хронической сердечной недостаточности (Стаценко М.Е., Туркина С.В., 2009). На украинском рынке представлен отечественный препарат мельдония Метамакс («Дарница»). Его преимуществами являются удобная форма выпуска (капсулы и раствор для инъекций) и доступная для украинского покупателя цена.

Следует отметить, что ЭД на сегодня все еще недостаточно изучена, однако связь между ЭД и ишемией миокарда не вызывает сомнений. Применение метаболических средств патогенетически обосновано у пациентов с ИБС. Препараты L-аргинина (Тивомакс) и мельдония (Метамакс) достоверно улучшают эндотелиальную функцию и энергетический обмен в кардиомиоцитах, оказывают антиишемическое, антиангинальное действие, повышают толерантность к физической нагрузке и качество жизни больных. Это позволяет рекомендовать использование в качестве метаболической терапии средств Тивомакс и Метамакс пациентам с ССЗ.

Подготовила Мария Маковецкая