ОГЛЯД

# Метамакс<sup>®</sup>: многозадачная цитопротекция в клинической практике

Повсеместная распространенность атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), цереброваскулярной патологии, ожирения и сахарного диабета привела к потребности в универсальных цитопротекторах, которые способны противостоять гипоксическому повреждению тканей и нормализовать эндотелиальную функцию сосудов. Таким препаратом является препарат мельдония Метамакс® («Дарница», Украина). Наше издание поинтересовалось мнением ведущих украинских экспертов в области кардиологии, неврологии и терапии относительно того, в каких случаях Метамакс® может быть полезен.



Эндотелиальная дисфункция оказывает значимое влияние на развитие и прогрессирование большинства кардиоваскулярных заболеваний — ИБС, АГ, инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности, хронической дисциркуляторной энцефалопатии, ишемического инсульта, атеросклероза нижних конечностей. О терапевтических

возможностях мельдония в кардиологии рассказала заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Марина Николаевна Долженко.

#### Марина Николаевна, возможно ли защитить сердечную мышцу от повреждения в условиях ишемии?

Для того чтобы ответить на этот вопрос, важно объяснить механизмы повреждения кардиомиоцитов при ишемии. Известно, что митохондриальная наполненность кальцием контролирует аэробный обмен веществ и обеспечение поступления АТФ в кардиомиоцит. В то же время перегрузка кальцием вызывает митохондриальную деполяризацию, освобождение цитохрома С и апоптоз или биоэнергетический коллапс и некротическую гибель кардиомиоцитов. Сегодня путем поиска в базе данных митохондриальных генов идентифицирован белок-транспортер, который переносит кальций через мембрану непосредственно в митохондрии кардиомиоцитов. Определение генной мишени для выявления митохондриальной перегрузки кальцием является важным достижением, благодаря которому появилась потенциальная возможность таргетной фармакологической превенции гибели кардиомиоцитов в условиях ишемии.

Кроме того, в условиях ишемии кардинально меняется энергетический метаболизм сердечной мышцы. Свободные жирные кислоты (СЖК) в норме обеспечивают до 60-80% выработки АТФ, а глюкоза – всего 20-40%. При анаэробном гликолизе глюкозы образуется небольшое (около 10%) количество АТФ и пирувата. Последний поступает в митохондрии, где с помощью пируватдегидрогеназного комплекса подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА). В условиях гипоксии недоокисленные активные формы жирных кислот в виде ацилкарнитина и ацил-КоА разрушают клеточные мемораны и олокируют доставку уже синтезированной АТФ к органеллам клетки, что в конечном итоге может приводить к гибели клеток. Накопление недоокисленных жирных кислот в условиях недостатка кислорода блокирует и окисление глюкозы, как это бывает в случае реперфузии ишемизированного миокарда. Поэтому применение лекарственных средств, которые блокируют β-окисление жирных кислот и стимулируют окисление глюкозы, рассматривают как одно из наиболее перспективных направлений миокардиальной цитопротекции.

## **?** Какие лекарственные средства могут применяться

Существует несколько возможностей оптимизации энергопродукции в ишемизированном миокарде. Первый путь — это снабжение сердечной мышцы готовыми энергетическими субстратами (фосфокреатин, АТФ, кокарбоксилаза и т. п.), однако остаточный

кровоток через пораженную артерию не позволяет доставлять необходимое количество субстрата для обеспечения жизнедеятельности клеток. Качественно новым этапом в истории метаболической терапии стало создание класса корректоров метаболизма – ингибиторов окисления СЖК, к которым, в частности, относится мельдоний. Мельдоний (отечественный препарат Метамакс®) принимает участие в биохимических реакциях, но сам при этом не является энергосубстратом. Поэтому для коррекции метаболизма достаточно малых доз этого препарата, а терапия Метамаксом высоко результативна. Преимущества мельдония заключаются в том, что он опосредованно тормозит β-окисление СЖК в митохондриях и препятствует их транспорту к месту окисления. При этом недоокисленные, промежуточные продукты метаболизма жирных кислот не накапливаются в клетке. Помимо этого мельдоний подавляет синтез карнитина и способствует накоплению γ-бутиробетаина, что влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов, синтез оксида азота (NO) сосудистой стенкой и вазодилатацию. При этом не возникает эффекта обкрадывания, так как вазодилатация по сути является «физиологической» -NO-зависимой.

# **?** При каких кардиологических заболеваниях и в каких дозах следует рекомендовать Метамакс®?

Благодаря антиишемическому действию препарата и нормализации функции эндотелия (а значит, нормализации вазодилатационного ответа на гипоксию и снижению агрегации тромбоцитов) в клинической практике Метамакс® рекомендуют пациентам с ИБС, стабильной стенокардией и в комплексном лечении острого коронарного синдрома. Высокая антиишемическая эффективность мельдония продемонстрирована в целом ряде исследований при ИМ, аортокоронарном шунтировании. Метамакс® также обеспечит необходимую метаболическую поддержку пациентам в постинфарктном периоде, больным с диабетическим сердцем, метаболическим синдромом и нарушением кровообращения нижних конечностей. При сердечной недостаточности Метамакс® повышает сократительную функцию миокарда и толерантность к физическим нагрузкам. Назначают Метамакс® курсом на 4-6 нед в составе комплексной терапии по 0,5-1 г/сут.



Эндотелиальная дисфункция и хроническая ишемия играют ключевую роль в развитии не только кардиальной патологии, но и цереброваскулярных заболеваний. С возможностями применения Метамакса в неврологии познакомила заведующая кафедрой неврологии № 2 Харьковского национального медицинского университета, док-

тор медицинских наук, профессор Елена Леонидовна Товажнянская.

Елена Леонидовна, исходя из патогенеза ишемического повреждения мозговой ткани, какие эффекты мельдония могут быть полезны для пациента с цереброваскулярной патологией?

Особенностями мозговой ткани являются практически полное отсутствие ресурсов субстратов окислительного фосфорилирования и высокая интенсивность обмена веществ в нейронах. Нарушение поступления к мозгу кислорода и глюкозы приводит к выраженному угнетению процессов энергетического

метаболизма. Сниженная оксигенация мозга способствует тому, что оставшиеся запасы глюкозы утилизируются по энергетически невыгодному пути анаэробного метаболизма с образованием недостаточного количества макроэргических фосфатов. Мельдоний обладает комплексным механизмом действия на нейрометаболические процессы в нейронах и регуляцию сосудистого тонуса. Поскольку мозг не утилизирует жирные кислоты в качестве энергетического субстрата, эффекты мельдония в центральной нервной системе (ЦНС) связаны со стимуляцией продукции оксида азота (NO) в эндотелии сосудов посредством модификации у-бутиробетаина и его эфиров. Метамакс® оказывает стимулирующее воздействие на ацетилхолиновые рецепторы, что индуцирует эндотелиальную NO-синтазу, продукцию NO и снижает содержание внутриклеточного кальция. При этом происходит расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки микроциркуляторного русла и артерий мышечного типа, которое проявляется умеренной вазодилатацией. К слову, ацетилхолин является одним из важнейших нейротрансмиттеров не только в нейромышечных и вегетативных синапсах, но и в межнейронных связях ЦНС. Со снижением его концентрации в синапсах связан патогенез нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера и др.), когнитивных и моторных нарушений (парезов, атаксий, гиперкинезов и др.). Воздействуя в качестве активатора на рецепторы ацетилхолина, мельдоний способен улучшать нейропластические свойства мозга, а не только мозговой кровоток.

# **?** Какой категории неврологических пациентов может быть рекомендован Метамакс®?

Метамакс® следует рекомендовать пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией, состояниями после инсультов, сосудистыми и дистрофическими заболеваниями сетчатки. Синтез NO под действием Метамакса способствует нормализации функционального состояния эндотелия, ослаблению проявлений сосудистого спазма и увеличению эндотелийзависимой вазодилатации, а также подавлению агрегационной активности тромбоцитов. Поэтому мельдоний оказывает селективное воздействие именно на ишемизированную зону различных тканей, практически не влияя на интактные участки, что является важнейшей характеристикой препарата с точки зрения препятствования развитию феномена обкрадывания. Этот факт позволяет рекомендовать препарат длительным курсом (продолжительностью 4-6 нед) пациентам с хронической церебральной ишемией.

## **?** Можно ли его назначать пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения?

Метамакс® можно применять и при острых нарушениях мозгового кровообращения. При этом необходимо помнить, что нейроны зоны формирующегося инфаркта погибают в течение нескольких минут после прекращения кровотока. Основная борьба ведется за сохранившиеся нейроны, расположенные по периферии центральной зоны инфаркта, - в «ишемической полутени» или пенуморе. Именно в этой области при сохраняющейся структурной целостности в условиях недостаточного кровоснабжения не обеспечивается необходимый уровень энергетического метаболизма, что способствует существенному угнетению энергообеспечения нервных клеток. В условиях остановки энергоемких ионных насосов прекращается функционирование клеток и развивается биоэлектрическое «молчание», накопление молочной кислоты, набухание и последующая гибель клетки. Метамакс® улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии путем NO-зависимой вазодилатации, способствует перераспределению мозгового кровообращения в пользу ишемизированного участка. При острых инсультах Метамакс® назначают по 0,5-1 г/сут внутривенно в течение 10 дней, в дальнейшем переходят на пероральный прием препарата в течение 4-6 нел.

Продолжение на стр. 8.

# Метамакс®: многозадачная цитопротекция в клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 7.



Универсальные цитопротекторные эффекты препарата Метамакс® (мельдоний) открывают широкие возможности для его применения в составе комбинированной терапии в профилактике и лечении целого ряда патологических состояний. Применение Метамакса не ограничивается кардиологической и неврологической

практикой. С другими возможными направлениями применения этого препарата познакомила профессор кафедры терапии Украинской военно-медицинской академии (г. Киев), кандидат медицинских наук Марьяна Николаевна Селюк.

**?** Марьяна Николаевна, нам уже привели много данных, свидетельствующих о пользе Метамакса в кардиологической и неврологической практике. Помимо этого в каких ситуациях в клинической практике терапевта и семейного врача уместно назначение этого препарата?

Мельдоний (Метамакс®) действует как фармакологическое тренирующее средство, помогающее клеткам в максимальной степени оптимизировать потребление кислорода для получения энергии и адаптироваться к ишемии. Кроме того, мельдоний способствует биосинтезу физиологически регулируемого количества NO и способен защитить клетки также от воздействия свободных радикалов, но механизм его действия полностью отличается от такового для других метаболических средств, поскольку реализуется через индукцию биосинтеза NO. Именно этим механизмом объясняются некоторые эффекты мельдония: снижение периферического сопротивления сосудов, уменьшение их спазма, вызванное норадреналином или ангиотензином, торможение агрегации тромбоцитов и повышение эластичности мембран эритроцитов. Такой широкий спектр метаболических эффектов, безусловно, расширяет спектр показаний к назначению Метамакса.

Известно, что окислительный стресс при атеросклерозе приводит к окислительной модификации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышению в них активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Окисленные ЛПНП способствуют развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции за счет ингибирования синтеза и высвобождения эндотелиального NO, одного из основных регуляторов нормальной функции эндотелия. Коррекция эндотелиальной функции мельдонием потенциально может замедлить прогрессирование атеросклеротического процесса. К сегодняшнему дню выполнено и опубликовано исследование, в котором у пожилых пациентов с коронарным атеросклерозом отмечены потенциально антиатерогенные эффекты мельдония, такие как снижение интенсивности процессов ПОЛ в ЛПНП и повышение синтеза/секреции NO. Эти данные говорят о том, что Метамакс® может быть полезен в комплексной терапии пациентов с атеросклеротическим процессом различной локализации, в т. ч. коронарным атеросклерозом и атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

В ряде исследований показано, что мельдоний способен активировать гены, отвечающие за защиту организма при стрессе. Активация антистрессорных генов и способность произвести дополнительное количество макроэргических соединений увеличивают

работоспособность, позволяют организму легче справляться с нагрузками. Поэтому Метамакс® можно рекомендовать людям, испытывающим повышенные физические и психические нагрузки. Для увеличения работоспособности Метамакс® рекомендуют профессиональным спортсменам, студентам в период подготовки к экзаменам. За счет улучшения мозгового кровотока Метамакс® устраняет функциональные нарушения нервной системы у больных хроническим алкоголизмом, уменьшает проявления синдрома абстиненции и интоксикации. Он повышает работоспособность, уменьшает выраженность симптомов психического и физического перенапряжения, активирует тканевый и гуморальный иммунитет. Пациентам, испытывающим умственные и физические перегрузки, рекомендуют принимать Метамакс® по 0,25 г 4 р/сут курсом 10-14 дней. При необходимости лечение можно повторить через 2-3 нед. Спортсменам назначают по 0,5-1 г внутрь 2 р/сут перед тренировками. Продолжительность курса в подготовительный период -14-21 день, в период соревнований -10-14 дней.

Метамакс® – универсальный цитопротектор, обладающий многофакторным действием: он ингибирует проникновение избытка СЖК в клетки при гипоксии и ишемии, тем самым препятствуя нарушению их жизнедеятельности и гибели, а также активирует наиболее экономный с точки зрения потребления кислорода процесс получения энергии – аэробный гликолиз. С другой стороны, Метамакс® усиливает синтез оксида азота, тем самым нормализуя микроциркуляцию, а также устраняя эндотелиальную дисфункцию, которая является одним из основных патогенетических факторов полиморбидности (атеросклероз, АГ, сердечная недостаточность, ИБС и т. д.). Разностороннее метаболическое действие Метамакса позволяет рекомендовать этот препарат пациентам кардиологического, неврологического профиля, лицам, страдающим атеросклерозом нижних конечностей, сахарным диабетом, алкоголизмом. Метамакс® может быть полезен и здоровым людям в период интенсивных физических и умственных нагрузок.

Подготовила Мария Маковецкая



#### **AHOHC**

Міністерство охорони здоров'я України НМАПО ім. П.Л. Шупика Українська Гастроентерологічна Асоціація Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр Київське товариство гастроентерологів

Науковий симпозіум з міжнародною участю

XIX Національна школа застроентерологів, зепатологів України «Шляхи підвищення ефективності профілактики, qіагностики та лікування захворювань органів травлення»

6-7 квітня, м. Київ

Місце проведення: НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Початок: 9:00.

Науковий симпозіум проводиться згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженим МОЗ і НАМН України.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей.

та лікування захворювань печінки (Рекомендації EASL-2016), функціональних захворювань (Римські критерії-ІV, 2016), питання лікування хворих з кислотозалежними захворюваннями (Маастрихт V-2015), рекомендації ЕСО (2016) з діагностики та лікування захворювань кишечнику.

Уперше будуть проведені секція «Складні клінічні випадки. Шляхи запобігання лікарським помилкам» та секція з ендоскопії.

Продовжить роботу «Академія здорового харчування», де будуть висвітлені питання профілактичного та дієтичного харчування хворих з різноманітною патологією (участь у роботі секції – платна).

У роботі Школи братимуть участь провідні фахівці Європейської асоціації гастроентерології, ендоскопії та нутриціології – EAGEN (European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition) разом із фахівцями Української Гастроентерологічної Асоціації, а також молоді вчені.

Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Н.В. Харченко.

#### Оргкомітет:

Тел.: (044) 432-04-73; e-mail: gastro\_endo@ukr.net

#### **AHOHC**

Президія правління науково-практичного товариства неврологів, психіатрів та наркологів України ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії

медичних наук України»

V Національний конгрес неврологів, ncuxiampiв та наркологів України з міжнародною участю

### «Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в Україні: тенденції розвитку та сучасні виклики»

#### 16-17 березня, м. Харків

Місце проведення: готель «Харків Палац», просп. Незалежності, 2 (станція метро «Держпром»).

#### Програмні напрями

- Сучасний стан, тенденції розвитку, досвід і нові підходи до організації неврологічної, психіатричної, психотерапевтичної та наркологічної допомоги в умовах соціально-економічних викликів сьогодення
- Інноваційні методи діагностики та лікування в наданні допомоги хворим на неврологічні, психічні та наркологічні розлади
- Стандартизація і персоніфікація надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги, міжвідомча взаємодія щодо модернізації існуючих сервісів
- Кадрове забезпечення та вдосконалення підготовки фахівців, які працюють у сфері неврологічної, психіатричної та наркологічної лопомоги
- Сучасні напрями профілактики неврологічних, психічних та наркологічних розладів, підвищення рівня обізнаності щодо цієї проблематики як серед цільових груп населення, так і в суспільстві у цілому
- Міжнародне науково-практичне співробітництво у галузі психоневрології та застосування його можливостей для розвитку охорони здоров'я України

#### Оргкомітет

Адреса: 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46, ДУ «ІНПН НАМН України», відділ наукової організації неврологічної та психіатричної допомоги, патентно-ліцензійної роботи та інформаційного забезпечення

E-mail: omo.inpn@ukr.net

<u>Тел.:</u> +380 (57) 738-40-83

№ 4 (401) • Лютий 2017 р.