

Є.О. Труфанов, д.м.н., професор кафедри неврології і рефлексотерапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Мілдронат у вторинній профілактиці ішемічного інсульту

Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками цереброваскулярної захворюваності та смертності від інсульту. Згідно з офіційною статистикою, в Україні стається до 150 тис. інсультів на рік (понад третина з них – у людей працездатного віку), 30-40% хворих на інсульт помирають упродовж місяця після події та до 50% – упродовж 1 року від початку захворювання; 20-40% хворих, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% випадків первинної інвалідності), й лише близько 20% повертаються до повноцінного життя.

Важливість вторинної профілактики інсульту

Важливою медико-соціальною проблемою є розвиток повторних ішемічних інсультів. На жаль, частка повторних ішемічних інсультів становить близько 25-30% від загального числа нових випадків інсульту. Ризик повторного ішемічного інсульту є найвищим у перші кілька тижнів від його розвитку. На сьогодні встановлено, що в пацієнтів, які вижили після першого ішемічного інсульту, ймовірність розвитку повторного порушення мозкового кровообігу протягом перших 6-12 міс досягає 30%, що в 9 разів перевищує відповідний показник у загальній популяції. У перші 2 роки після перенесеного інсульту ризик повторної події становить майже 14%, потім – близько 5% щорічно.

Вторинна профілактика інсульту ґрунтується на корекції відомих факторів ризику, зважаючи на патогенетичний варіант розвитку інсульту, й має починатись якомога раніше. Індивідуалізована вторинна профілактика інсульту зменшує ризик розвитку повторного порушення мозкового кровообігу на 28-30%. Загалом економічні витрати на профілактику інсульту значно менші за витрати, потрібні для лікування й медико-соціальної реабілітації хворих, які перенесли інсульт, а також для їх пенсійного забезпечення за інвалідністю.

Пептид NR2 як маркер ішемічних уражень головного мозку

Ішемічне пошкодження нейронів є гетерогенним станом, але запускають його завжди критичне зниження тканинного кровотоку та порушення мікроциркуляції, що ініціюють каскад біохімічних і молекулярних реакцій, які беруть участь у формуванні зони ішемії. Послідовно розвиваються такі події: гіпоксія клітин, окислювальний стрес, енергетичний дефіцит, вторинні порушення реологічних властивостей крові, зміни судинного тону та пошкодження ендотелію. Одним з основних патофізіологічних процесів в утворенні ішемічного ушкодження головного мозку є розвиток ексайтотоксичності, що реалізується через глутамат-кальцієвий механізм. Надмірне вивільнення глутамату, спричинене церебральною ішемією, призводить до гіперактивації рецепторів NMDA (N-метил-D-аспартат). У результаті кальцій починає активно надходити в клітину з подальшою стимуляцією серинових протеаз і запуском механізмів некрозу й апоптозу нейронів. При цьому структурні компоненти NMDA-рецепторів (N-кінцеві фрагменти NR2-субодиниць рецептора NMDA) потрапляють у кровоток, проходять кризь порушений гематоенцефалічний бар'єр й активують імунну систему, зумовлюючи утворення антитіл до фрагмента NR2. Ці антитіла можуть визначатися через 3-6 міс після перенесеного ішемічного інсульту, а їх присутність у крові є предиктором підвищеного ризику будь-якої ішемічної події – від транзиторної ішемічної атаки до ішемічного інсульту.

Із часу відкриття біохімічної структури й опису фізіологічної ролі рецепторів глутамату було проведено низку досліджень, які підтвердили діагностичну значущість антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів у визначенні ризику ішемічних церебральних станів (Shu S. et al., 2014; Robledinos-Anton N. et al., 2019). Отже, в клініцистів з'являється реальна можливість визначити ефективність проведених заходів із первинної чи вторинної профілактики ішемічних подій.

Перспективна стратегія вторинної профілактики ішемічного інсульту

Зважаючи на послідовність розвитку ішемічних ушкоджень і той факт, що можливість застосування медикаментозної терапії є перспективнішою щодо досягнення клінічно вираженого ефекту та контролю комплаєнсу, на відміну від дотримання правильного способу життя, багаторазовим стосовно впливу на патогенез є застосування препаратів із відомим механізмом захисту клітин: антигіпоксичним, антиішемічним, антиоксидантним. Сьогодні в клінічній практиці

широко застосовуються парціальні інгібітори β -окислення жирних кислот (partial fatty acid oxidation inhibitors – pFOX). Ці препарати підвищують ефективність використання кисню, переключають метаболізм на економічніші шляхи (захищають тканини від наслідків окислювального стресу при реперфузії), забезпечують антиішемічний ефект за рахунок впливу на обмінні процеси в самих клітинах. Унікальним представником цієї групи є мельдоній (Мілдронат®), механізм дії котрого пов'язаний із впливом на базисні ланки патогенезу ішемічного ушкодження клітин. Вивченню різних ефектів мельдонію присвячено кілька сотень експериментальних і клінічних досліджень, які повністю відповідають сучасним критеріям доказової медицини (Berlato D., de Bairoos A., 2020). Мельдоній є кардіометаболічним препаратом, застосування котрого може зменшити лікарське навантаження на пацієнта: цей препарат замінює призначення кількох односпрямованих засобів (наприклад, антиоксидантів, антигіпоксиків або інших pFOX, які не мають комплексної дії). Тривала терапія мельдонієм завдяки зниженню вмісту карнітину включає захисний антиішемічний механізм, індукуючи зміни як у шляхах енергетичного метаболізму, так і в концентраціях нових маркерів кардіометаболічного ризику – довголанцюгових ацилкарнітину та триметиламіноксиду. Загальний висновок клінічних досліджень полягає в тому, що застосування мельдонію в терапії пацієнтів із різними судинними захворюваннями сприяє адаптації клітинного метаболізму до ішемічних порушень, зниженню периферичного судинного опору, поліпшенню мікроциркуляції без синдрому обкрадання та покращенню рівноваги коагуляції крові, позитивно впливає на вуглеводний і ліпідний метаболізм, зменшує інсуліно-резистентність, а також значно покращує якість життя коморбідних пацієнтів. Завдяки цьому перспективним є включення мельдонію в комплексну профілактику повторних ішемічних ушкоджень головного мозку.

Мельдоній – нові можливості вторинної профілактики інсульту

Численні дослідження й публікації, присвячені результатам застосування мельдонію при ішемічних ураженнях мозку, пояснюють комплексну дію цього препарату на низку патогенетичних факторів, які спричиняють пошкодження нейронів при ішемії. Можна виділити два основні шляхи впливу мельдонію на нервову систему, що реалізуються декількома паралельними механізмами. Позитивний вплив на функціональну здатність мозкових судин і кровопостачання мозку пояснюється переважно механізмами дії препарату, що залежать від оксиду азоту (NO). На думку інших авторів, клінічна ефективність мельдонію пов'язана зі зменшенням інтенсивності перекисного окислення ліпідів і збільшенням активності ендогенних антиоксидантів, а також зі стимулюванням продукції нейротрофічних факторів, як-от циліарний фактор (Sjakste N., Kalvins I., 2006; Klusa V. et al., 2013; Dambrova M. et al., 2016).

З огляду на багатофакторний механізм дії мельдонію й дані, отримані в попередніх спостереженнях, доцільним є вивчення можливості впливу лікування мельдонієм на прогноз розвитку ішемічних подій із використанням нового прогностичного маркера – антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів. Одне з таких досліджень було представлено в Мілані (Італія) на останньому конгресі Європейського товариства гіпертензії 2019 року (Shishkova V. et al., 2019).

У дослідженні взяли участь чоловіки та жінки віком від 45 до 83 років на момент розвитку першого ішемічного інсульту, котрі перебували на реабілітації в стаціонарному відділенні з цілодобовим наглядом. Усі пацієнти перенесли перший ішемічний інсульт у басейні лівої середньої мозкової артерії. Критеріями включення були ішемічний інсульт, верифікований за даними магнітно-резонансної чи комп'ютерної томографії головного мозку, та госпіталізація в реабілітаційний центр у період від 1 міс до 1 року після розвитку ішемічного інсульту. Допускалися наявність ознак хронічної ішемії головного мозку, а також можливого перенесення транзиторних ішемічних атак. Критеріями виключення слугували

повторний ішемічний інсульт, локалізація вогнища не в домінантній півкулі головного мозку, паренхіматозний або субарахноїдальний крововилив, епілептичний синдром в анамнезі чи в структурі теперішнього захворювання, алкогольна залежність, гострі чи хронічні психіатричні захворювання, встановлена гіперчутливість до мельдонію.

Учасників дослідження рандомізували на дві групи. У 1-й (основній) у комплекс нейрореабілітації був включений мельдоній (Мілдронат®) у капсулах по 500 мг 2 р/добу протягом 45 днів; у 2-й (контрольній) мельдоній не застосовувався.

Протягом періоду реабілітації пацієнти перебували під наглядом невролога, терапевта, психіатра, ендокринолога. Крім стандартних досліджень, усім пацієнтам було проведено дворазове дослідження в крові антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів – на початку курсу лікування та після його завершення.

Результати динамічної оцінки маркера розвитку ішемії в центральній нервовій системі (ЦНС) – концентрації антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів глутамату в крові – у двох групах терапії представлені на рисунку. Як видно з рисунку, до початку лікування за рівнем антитіл до NR2 групи достовірно не відрізнялися, але на момент завершення спостереження цей маркер ішемії ЦНС був значно нижчим у групі мельдонію ($p=0,041$). Статистичний аналіз показав, що терапія мельдонієм забезпечує значущий вплив на зменшення концентрації в крові антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів глутамату: зміна концентрації в 1-й групі становила 0,66 нг/мл (95% довірчий інтервал 0,46-0,77; $p=0,032$). У контрольній групі зміни в концентрації антитіл до NR2 були мінімальними та статистично незначущими.

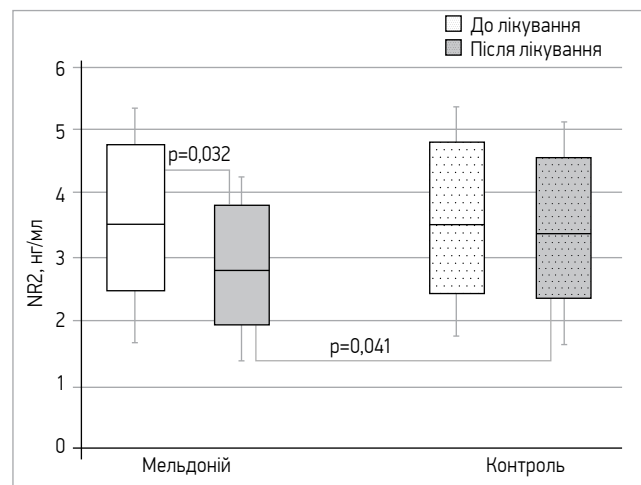


Рис. Динаміка зміни концентрації антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів глутамату в групах терапії

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що включення в нейрореабілітаційну терапію мельдонію в дозі 1000 мг/добу протягом 45 днів забезпечує достовірне зменшення концентрації в крові маркера розвитку ішемії в ЦНС – антитіл до NR2-субодиниці NMDA-рецепторів глутамату, що може свідчити про зменшення ішемічного ушкодження в ЦНС і, можливо, про поліпшення прогнозу щодо розвитку повторних ішемічних подій, а також збільшення здатності до відновлення. На думку авторів дослідження, позитивний ефект мельдонію, пов'язаний із достовірним зменшенням концентрації маркера ішемії, може бути опосередкований його впливом на мікроциркуляцію й вираженою нейропротекцією. Дані, отримані в цьому дослідженні, узгоджуються з результатами інших спостережень і відкривають додаткові перспективи щодо застосування препарату мельдонію (1000 мг/добу курсами тривалістю 45 днів) у складі комплексної вторинної профілактики ішемічного інсульту.

Список літератури знаходиться в редакції.

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!



* Інструкції для медичного застосування Мілдронат®.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Мілдронат®. Склад Мілдронат®: діюча речовина: meldonium; 5 мл розчину (1 ампула) містять мeldonium 0,5 г; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій; 1 капсула тверда містить 500 мг мeldonium. Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій, капсули. Фармакотерапевтична група. Розчин для ін'єкцій – інші кардіологічні препарати. Код АТХ C01E B22. Показання. 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. Спосіб застосування та дози. Доза становить 500-1000 мг, а один раз або розподіляючи її на 2 дози. Максимальна добова доза становить 1000 мг. Побічні реакції. Часто: алергічні реакції*; головні болі, диспепсія, дисліпідемія. Рідко: підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції до шоку та інші. Категорія відпуску. За рецептом. Детально: див. Інструкцію для медичного застосування Мілдронат®. Виробник. АТ «АС «Гріндекс», Латвія. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування Мілдронат®. Р.П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій №10 – UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р.П. Мілдронат® Розчин для ін'єкцій №20 – Р.П. UA/3419/01/01 від 24.07.2015 до 24.07.2020. Р.П. Мілдронат® Капсули тверді по 500 мг №60 – UA/3419/02/02 від 15.07.2015 до 15.07.2020. Інформація призначена для поширення на спеціалізованих конгресах, конференціях, симпозиумах, семінарах для професіоналів охорони здоров'я. Перед застосуванням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування Мілдронат® та проконсультуватися з лікарем. Затверджено до друку 06.2020



www.mildronat.ua

Представництво «АС «Гріндекс» в Україні:

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

Телефон: +38 (044) 498-42-32

E-mail: info@grindeks.ua

Grindex

Здоров'я. Традиції. Якість

©Grindeks, 2020