

Н.О. Горчакова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Пролонгована лікарська форма мельдонію (Тризіпін® лонг) — надбання вітчизняної фармакології та фармації

У статті висвітлено переваги застосування мельдонію в формі таблеток пролонгованої дії (Тризіпін® лонг), а також дані щодо фармакокінетики та клінічної ефективності препарату. Наведено результати експериментальних та клінічних досліджень мельдонію. Продемонстровано порівняльну характеристику мельдонію в формі таблеток із негайним вивільненням та пролонгованою лікарською формою препарату.

**Ключові слова:** мельдоній, Тризіпін® лонг, пролонгована лікарська форма.



Горчакова Надія Олександрівна – доктор медичних наук, професор кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

## Вступ

Значним кроком вітчизняної фармації стала поява на фармацевтичному ринку України пролонгованих лікарських форм (ЛФ) препаратів. Відносно новими на сьогодні вважають ЛФ із модифікованим вивільненням, які наразі вже створюються чи знаходяться в активній розробці для препаратів практично всіх фармакологічних груп.

Пролонгуванням вважають подовження терміну дії лікарських засобів (ЛЗ) після їх одноразового застосування зі збереженням терапевтично ефективної концентрації активної фармакологічної субстанції в організмі протягом необхідного терміну. Поява у 1960-х роках пролонгованих ЛФ зумовлена негативними наслідками, які спостерігали при застосуванні ЛФ із негайним вивільненням активної речовини, зокрема швидкого виведення останньої з організму або руйнування, що потребувало частого застосування препарату для запобігання різким коливанням концентрації діючої речовини. Це, у свою чергу, могло спричинити алергічні реакції чи мати подразнювальний вплив на шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Часте введення зумовлювало виникнення резистентності до ЛЗ та було незручним для пацієнта.

Пролонговані ЛФ мають цілу низку переваг: більша тривалість дії активного інгредієнта дає можливість зменшити кратність прийому, знизити курсову дозу ЛЗ та покращити комплаєнс. Зменшення амплітуди коливань концентрації ЛЗ у крові та тканинах дозволяє вирівняти фармакологічний профіль, а також дає можливість підтримання її стаціонарних рівнів, що вважають слабкою ланкою твердих дозованих ЛФ із негайним вивільненням.

Створення пролонгованих ЛФ, що забезпечують відсутність пікових концентрацій речовини, дозволило знизити ступінь активності метаболізму, що є одним із превентивних заходів для запобігання небажаному впливу ЛЗ на ШКТ та зниження можливості виникнення небажаних наслідків у разі пропуску прийому препарату. Застосування пролонгованих ЛФ сприяло підвищенню фармакотерапевтичної безпеки.

## Результати експериментальних досліджень мельдонію

Окрім базових препаратів для лікування серцево-судинних та неврологічних захворювань, дослідників і клініцистів приваблюють метаболітотропні препарати, які є засобами супроводжувальної терапії, мають значний спектр ефектів, реалізуючи цито- та органопротекторну дію, та оптимізують вплив базової терапії (Чекман І.С. і соавт., 2009). Одним із таких препаратів є мельдоній (триметилгідразинію пропіонат), який за 30-літній період перебування на фармацевтичному ринку продемонстрував свою ефективність у складі комплексного лікування найпоширеніших серцево-судинних захворювань — ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), мозкового інсульту як одного з ускладнень АГ, а також хронічної серцевої недостатності (ХСН). Головними мішенями при цих захворюваннях є міокард та судини, в яких відзначають порушення енергозабезпечення і недоотримання кисню при підвищеній потребі в ньому.

Застосування мельдонію у пацієнтів із зазначеними порушеннями сприяє пригніченню окиснення жирних кислот як джерела енергії та оптимізації окиснення глюкози в результаті зворотної конкурентної інгібіції ферменту  $\gamma$ -бутиробетайніндроксилази та зниження карнітинзалежного транспорту довголанцюго-

вих жирних кислот у мітохондрії. Про такі механізми дії препарату свідчить активація ферментів аеробного окиснення глюкози, а саме гексокінази, а також піруватдегідрогенази, що залучають піруват у цикл Кребса (Калвінш І.Я., 2001). Водночас доведено, що, на відміну від інших метаболітотропних ЛЗ, мельдоній не підвищує концентрацію недоокиснених жирних кислот, оскільки запобігає транспорту довголанцюгових жирних кислот до мітохондрій. При цьому він не перешкоджає доокисненню коротколанцюгових продуктів проміжного окиснення жирних кислот. Тому мельдоній не зумовлює токсичної дії, що супроводжує утворення ліпопероксидів на фоні активації вільнорадикального окиснення при ішемії та реперфузії міокарда (Калвінш І.Я., 2002). В експериментальних дослідженнях встановлено кардіо-, нейро- та в цілому цитопротекторну і ендотеліопротекторну дію мельдонію.

Кардіопротекторні властивості мельдонію підтверджено в досліді на ізольованому серці та папілярних м'язах щурів, ізольованому передсерді кроля при ізадри-



новому міокардиту та інфаркті міокарда (ІМ), протішемічна дія — в досліджах на щурах з адреналовою міокардіодистрофією та на моделях серцево-легеневої недостатності в собак. Препарат сприяв відновленню показників кардіо- та системної гемодинаміки (стабілізував коронарний кровообіг і кровообіг в малому колі кровообігу) та біохімічних показників прооксидантного гомеостазу, енергетичного, ліпідного обміну, гліколізу та циклу Кребса (Симхович Б.З. і соавт., 1991; Французова С.Б. і соавт., 1996). З урахуванням динаміки біохімічних показників у міокарді щурів і собак при застосуванні мельдонію останній віднесено до антиоксидантів, що стало підставою для його подальшого випробування як адаптогену та актопротектору. Як наслідок встановлено здатність препарату підвищувати опір організму до виснажувальних фізичних навантажень (Милдронат — средство, повышающее специальную физическую работоспособность при выполнении физических нагрузок с преимущественным проявлением выносливости, 1991).

У подальших експериментальних дослідженнях виявлено ендотеліопротекторний, імуномодулювальний, антиагрегантний ефект мельдонію. Продемонстровано його вплив на біосинтез оксиду азоту, зниження рівня С-реактивного білка, послаблення експресії інтерлейкіну-1, підвищення рівня інтерферону, а також антикетогенні властивості при цукровому діабеті та ожирінні (Артюшкова Е.В. і соавт., 2010). Висловлено припущення про можливе віднесення мельдонію до інгібіторів поліфосфоінзитидної системи клітинної сигналізації з вираженою політропністю дії (Французова С.Б. і соавт., 2002). Про нейропротекторну активність мельдонію свідчили результати експериментів на щурах при моделюванні в них хвороби Паркінсона, а також нейротоксичності за допомогою азидотимідину (Zvejnice L. et al., 2010). Захисний ефект мельдонію щодо когнітивних функцій у щурів продемонстрований внаслідок інгібіції транспорту L-карнітину при стресі, галоперидолпошкодженню вплив та в умовах аносії — реоксигенації (Isajevs S. et al., 2011; Klusa V. et al., 2013a; b; Beitner U. et al., 2014; Makrecka M. et al., 2014). В експериментах на щурах також встановлено гендерні особливості нейропротекторної активності мельдонію (Гаїна Ж.М., Косуба Р.Б., 2012).

### Застосування мельдонію у клінічній практиці

Антиішемічні та кардіопротекторні властивості мельдонію зумовили його застосування при лікуванні пацієнтів із ІХС, підтвердженням чого є низка наукових праць, починаючи з 1990-х років. Мельдоній — компонент комбінованої терапії при ІХС, антиангінальний та антиішемічний метаболітотропний препарат, застосування якого дозволяє запобігти небажанам наслідкам при призначенні антиангінальних препаратів гемодинамічної дії або підвищенні доз, а також зменшити реактивну тривожність пацієнта (Михно М.М.

і соавт., 2013). Більшість робіт щодо визначення ефективності мельдонію при ІХС проводили із залученням хворих на стабільну стенокардію (СС) (Dzerve V. et al., 2010). Додавання до базової терапії мельдонію сприяло покращенню автономної регуляції серця за рахунок зниження гіперсимпатикотонії та зниження індексу напруження регуляторних систем. Застосування мельдонію у складі терапії пацієнтів із СС дозволило зменшити кількість ангінозних нападів, потребу в нітратах, підвищити переносимість фізичних навантажень та знизити психоемоційне напруження (Михно М.М. і соавт., 2013). Включення до складу комбінованої терапії мельдонію у хворих на ХСН мало позитивний вплив на функціональний стан нирок, зумовлювало більш вагомий зниження рівня мікроальбумінурії, зменшення кількості пацієнтів зі знизеним функціональним нирковим резервом і клінічно значущим пригніченням швидкості клубочкової фільтрації. Додавання мельдонію до комплексної фармакотерапії пацієнтів із ХСН зі збереженою функцією викиду на тлі ІХС, СС II–III функціонального класу (ФК) сприяло зниженню частоти випадків задухи, прискороного серцебиття, загальної слабкості. Крім того, включення мельдонію в програму лікування ХСН впливало на стан вазорегулюючої функції ендотелію судин (Курята А.В. і соавт., 2011).

Вважають, що мельдоній може бути призначений у комплексній фармакотерапії при коморбідних станах, зокрема при діабетичній нефропатії та нейропатії (Мошковська Ю.О., 2013). Його застосування у складі комплексного лікування пацієнтів із СС II–III ФК, яким проводили коронарне шунтування в умовах штучного кровообігу в передопераційний і постопераційний період, запобігло розвитку ішемії міокарда та порушенням ритму серця, сприяло покращенню скоротної функції.

Відзначено хорошу переносимість мельдонію пацієнтами похилого та старшого віку з ІХС та ХСН (Беловол А.Н., Князькова І.Н., 2012).

Парентеральне застосування мельдонію у пацієнтів з ІХС та АГ на тлі базисної комбінованої терапії протягом 6 тиж сприяло потенціюванню ефектів кардіо- та вазопротекції за рахунок вазодилатації (переважне зниження показників та досягнення цільових рівнів системного артеріального тиску), модифікації хронічних порушень мозкового кровообігу (підвищення сумарної об'ємної швидкості мозкового кровообігу), підвищення толерантності до фізичного навантаження та позитивної динаміки стану хворих (Буряк В.В. і соавт., 2014). При оцінці антиангінальної ефективності мельдонію у пацієнтів із СС, у тому числі стенокардією напруження при ІХС, встановлено, що препарат виявляє антиангінальні властивості, сприяє поліпшенню клінічного стану, зменшенню нападів стенокардії та потреби в нітрогліцерині, а також зумовлює підвищення фракції викиду лівого шлуночка — за даними ехокардіографії (Лутай М.І. і соавт., 2014). Вклю-

чення мельдонію до стандартної терапії пацієнтам з ішемічним інсультом в гострий період сприяло поліпшенню клінічного стану, усуненню реполяризаційних порушень на електрокардіограмі, зниженню частоти реєстрації пізніх потенціалів шлуночків та епізодів безбольової ішемії міокарда (Абдуллаев А.А. і соавт., 2014).

Доказова база кардіопротекторної активності препарату підтверджена результатами досліджень, що свідчать про сповільнення формування зони некрозу та скорочення періоду реабілітації пацієнтів із ІМ (Ярохно Н.Н. і соавт., 2006). У проспективному багатоцентровому дослідженні MILSS I у пацієнтів із СС напруження II–III ФК, у тому числі з перенесеним ІМ, перкутанною ангіопластиком чи аортокоронарним шунтуванням, визначено ефективність препарату в різних дозах на тлі базисної терапії: значне підвищення тривалості фізичного навантаження, періоду до появи елавації сегмента ST, до розвитку ангінозного нападу, підвищення фізичної витривалості, зменшення потреби в нітрогліцерині та зниження ФК стенокардії (Dzerve V.; MILSS I Study Group, 2011).

Згідно з даними ехокардіографії, мельдоній знижував частоту розвитку порушень процесу реполяризації, достовірно збільшував кінцевий діастолічний об'єм, ударний об'єм, фракцію викиду лівого шлуночка. Встановлено підвищення толерантності до фізичного навантаження, поліпшення якості життя пацієнтів (Нечаева Г.Н. і соавт., 2014).

Застосування мельдонію ефективне у осіб із захворюваннями периферичних судин, а також у складі відновної терапії при дисплазії сполучної тканини.

Механізми реалізації кардіопротекторної дії препарату подібні до таких при цереброваскулярній патології (Максимова М.Ю. і соавт., 2009; Стаценко М.Е. і соавт., 2011). Продемонстровано ефективність мельдонію під час ранньої реабілітації неврологічних хворих. Препарат підвищував толерантність організму до фізичного та психоемоційного навантаження в період реконвалесценції, зменшував загальну слабкість та сприяв швидкому поверненню пацієнта до активного режиму, поліпшуючи якість життя, що актуально при гострих і хронічних порушеннях мозкового кровообігу. Підтверджена доцільність застосування мельдонію при ураженні головного мозку, що приводило до регресу симптоматики неврологічного дефіциту, а також до поліпшення настрою та підвищення мозкового кровообігу. Мельдоній покращував локальний кровообіг і реактивність судин головного мозку, сприяв нормалізації спонтанної біоелектричної активності мозку в пацієнтів зі збереженою ауторегуляцією мозкового кровообігу у вогнищі ішемії. Включення мельдонію в комплексну фармакотерапію хворих із дисциркуляторною енцефалопатією атеросклеротичного генезу значно поліпшувало ступінь компенсації кровотоку, сприяло регресу клініко-неврологічних симптомів і синдромів, покращенню когнітивних функцій, нормалізації біоелектрич-



ної активності головного мозку (Хасенова Г.П. і соавт., 2012).

Ключовою ланкою гіпоксичного пошкодження мозку є ішемічний або гіпоксичний каскад, який вважають причиною ексайтотоксичності та загибелі нейронів. Завдяки цитопротекторній активності мельдоній підвищує ефективність лікування пацієнтів із цефалгічним синдромом, вестибулопатією, сприяє поліпшенню фізичної, розумової працездатності та вищих психічних функцій при станах, що супроводжуються хронічною ішемією мозку. Показана ефективність мельдонію у пацієнтів із АГ та ІХС із легкими та помірними когнітивними розладами судинного генезу, а також зменшення тривоги та емоційної лабільності у хворих з ішемією мозку та цукровим діабетом (Ветра А. і соавт., 2001; Суслина З.А. і соавт., 2005; Мурашко Н.К., 2012).

Терапевтична ефективність і безпека застосування мельдонію, підтвержені результатами низки досліджень, стали фундаментом для визначення відповідних показань до його застосування у складі комплексної терапії при ІХС (стенокардія, ІМ), у пацієнтів із хронічними порушеннями мозкового кровообігу (інсульт), дисгормональній кардіоміопатії, захворюваннях периферичних артерій, а також при розумових та фізичних навантаженнях (у тому числі у спортсменів).

### Тризіпін® лонг: нові терапевтичні можливості

Практично всі препарати мельдонію випускають у твердих ЛФ із негайним вивільненням. Максимальна концентрація в плазмі крові діючої речовини досягається через 1–2 год, період напіввиведення становить 3–6 год. Мельдоній швидко всмоктується у ШКТ, що зумовлено кращим його перенесенням транспортною системою ентероцитів через подібність хімічної структури до  $\gamma$ -бутиробетайну і як наслідок — хорошою проникністю та розчинністю у воді: за цими критеріями препарат може бути віднесений до 1-го класу речовин Біофармацевтичної класифікації. Особливість фармакокінетики засобу — швидке зниження концентрації в плазмі крові завдяки проникненню у клітини, інтенсивна біотрансформація в печінці та ниркова екскреція. При цьому характер фармакокінетичної кривої «концентра-

ція — час» для цього препарату є нелінійним і має два піки: 1-й — протягом 1-ї години, 2-й — приблизно через 5 год після застосування. Нелінійний характер абсорбції мельдонію залежить від швидкості його всмоктування в різні відділки тонкого кишечника. Концентрація препарату у плазмі крові варіює — зростає після прийому і знижується вранці. Це встановлено на підставі характеру фармакокінетичної кривої, особливостей всмоктування, хорошої розчинності, швидкої абсорбції при прийомі таблеток із негайним вивільненням (до 4 разів на добу).

Для підтримки постійної концентрації діючої речовини в плазмі крові та зменшення кратності прийому, що покращує комплаєнс, науково-виробничою компанією «Мікрохім» із застосуванням сучасних технологій розроблена пролонгована ЛФ мельдонію — Тризіпін® лонг із дозуванням 500, 750 та 1000 мг. Максимальна концентрація активної речовини в плазмі крові досягається через 5–6 год після застосування препарату, поступово знижуючись протягом наступних 18–20 год. Поступове вивільнення діючої речовини відбувається протягом 12–16 год із темпом 35–80 мг/год незалежно від рівня рН. Період напіввиведення препарату становить 15–17 год.

Застосування пролонгованої ЛФ мельдонію Тризіпін® лонг дозволило домогтися усунення піків концентрації речовини у плазмі крові з можливістю підтримання її на стабільному рівні протягом 16–20 год, що підвищило терапевтичну ефективність препарату. Швидкість абсорбції мельдонію значною мірою визначається способом вивільнення діючої речовини з інноваційної форми засобу. При розробці препарату Тризіпін® лонг застосовували гідрофільну полімерну матричну систему. Пролонговане вивільнення досягається за рахунок створення таблеток із матричною будовою та нанесення на них покриття, яке модифікує вивільнення діючої речовини. У зв'язку з високою розчинністю мельдонію досягти пролонгації вивільнення лише за рахунок полімерної матриці неможливо. Це підштовхнуло розробників використати комбінацію плівкового покриття з полімерів, які мають різну проникність, що дозволило досягти рівномірного рН-незалежного вивільнення препарату протягом 12–16 год. Тобто діюча речовина препарату Тризіпін® лонг вивільнюється з таблетки у два етапи: спочатку при розчиненні плів-

кового покриття, а надалі — при виході з матриці діючої речовини (Алексеев К.В. і соавт., 2009; Rowe R.C. et al. (Eds), 2009).

Завдяки інноваційній ЛФ стало можливим застосовувати Тризіпін® лонг у складі комплексної фармакотерапії при серцево-судинних захворюваннях або порушеннях мозкового кровообігу у дозі 1 г 1 раз на добу. При розумових та фізичних перевантаженнях і хронічному алкоголізмі разову та добову дозу рекомендовано підвищувати до 2 г/добу. На фоні більшої комплаєнсної зручності ефект від застосування препарату Тризіпін® лонг в дозі 1 г/добу протягом 4 тиж у пацієнтів з ІХС, СС напруження ІІ–ІІІ ФК перевищував такий відповідних аналогів з негайним вивільненням. Зокрема результати застосування препарату Тризіпін® лонг перевищували такі мельдонію з негайним вивільненням за такими параметрами, як частота нападів стенокардії, необхідна доза нітрогліцерину для купірування болю, збільшення тривалості навантажувального тесту на  $\geq 30$  с, антиангінальна та антиішемічна активність. Продемонстровано більшу ефективність пролонгованої ЛФ препарату в контексті толерантності пацієнтів до фізичного навантаження та поліпшення якості життя (Ена Л.М., Христофорова А.М., 2014).

### Висновки

Механізм дії та фармакологічні властивості пролонгованої ЛФ мельдонію в таблетках (Тризіпін® лонг) подібні до препаратів мельдонію в таблетках із негайним вивільненням. Завдяки сучасним технологіям із застосуванням гідрофільної матричної та плівкової систем забезпечується рівномірне двоетапне вивільнення діючої речовини протягом 12–16 год. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові досягається через 5–6 год і поступово знижується в межах терапевтичного діапазону. Окрім зручності в застосуванні, пролонгована ЛФ мельдонію (Тризіпін® лонг) демонструє вищу ефективність порівняно з ЛФ у таблетках із негайним вивільненням у осіб із ІХС та СС ІІ–ІІІ ФК і може бути призначена при порушеннях мозкового кровообігу, розумових та фізичних перенавантаженнях, у тому числі у спортсменів, а також при хронічному алкоголізмі.

**Список використаної літератури —**  
[www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)  
 Одержано 31.03.2015

#### Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

##### Тризіпін® лонг

Р.п. № UA/12303/01/01, № UA/12303/01/02, № UA/12303/01/03 від 16.06.2014 р.

**Склад.** 1 таблетка пролонгованої дії містить 500; 750 або 1000 мг 3-(2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату. **Фармакотерапевтична група.** Різні засоби, які стимулюють метаболічні процеси. **Код АТС.** С01Е В22. **Фармакологічні властивості.** Пригнічуючи активність  $\gamma$ -бутиробетайнігидроксилази, препарат знижує біосинтез карнітину і транспорт довголанцюгових жирних кислот до мітохондрій, перешкоджає накопиченню у клітинах активованих форм недоокиснених жирних кислот — похідних ацилкарнітину А, запобігаючи їх несприятливій дії. Відновлює рівновагу процесів доставки кисню та його споживання у клітинах; запобігає порушенню транспорту АТФ, активує гліколіз, який відбувається без додаткового споживання кисню. У результаті зниження концентрації карнітину посилено синтезується  $\gamma$ -бутиробетайн, що виявляє судинорозширювальні властивості. **Побічні реакції:** тахікардія, зміни артеріального тиску, диспептичні явища, алергічні реакції та ін.

**З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування.**