

О.В. Юзвішина

Вінницький медичний університет імені М.І. Пирогова

Нові стратегії лікування актуальних хвороб: фокус на цитопротекцію

Біохімічне підґрунтя для появи терапевтичного напрямку

Сьогодні провідне місце у структурі захворюваності, інвалідизації та смертності займають серцево-судинні захворювання (артеріальна гіпертензія, цереброваскулярна патологія, ішемічна хвороба серця (ІХС), порушення кровопостачання нижніх кінцівок) і розлади обміну речовин (метаболический синдром, ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет). Незважаючи на широкий арсенал антиангінальних, антигіпертензивних, гіполіпемічних та інших препаратів, дія яких спрямована на корекцію функції органа та систем органів, виникає потреба у застосуванні більш універсальних засобів, які зможуть реалізувати свої протекторні та терапевтичні властивості на рівні клітини та її компонентів. Такими препаратами є цитопротектори, які впливають на енергетичний обмін клітини, забезпечуючи її захист в умовах нормального функціонування організму та при патологічних змінах: ішемії, гіпоксії, оксидативному стресі тощо.

Необхідна для нормального функціонування організму енергія утворюється шляхом аеробного чи анаеробного окиснення (менш продуктивно) та при β -окисненні жирних кислот у мітохондріях клітини з утворенням ацетилкоензиму А, який надходить до циклу Кребса, де й синтезується аденозинтрифосфорна кислота. Останній шлях є більш продуктивним і реалізується за наявності карнітину, який здійснює транспорт жирних кислот через мембрану клітини, куди також надходить необхідний для окиснення кисень. В умовах патологічних змін, зокрема ішемії як найпоширенішої причини розвитку актуальних сьогодні патологічних станів, жирні кислоти надходять у клітину, проте внаслідок недостатчності необхідної кількості кисню відбувається накопичення недоокиснених метаболітів жирних кислот (ацилкарнітину та ацетилкоензиму А). Останні блокують транспорт аденозинтрифосфорної кислоти та чинять деструктивний вплив на мембрану, провокуючи загибель ішемізованої клітини. Також продукти недоокиснених жирних кислот змінюють її іонний склад, порушуючи скоротну функцію міокарда. Ацидоз, який розвивається в умовах гіпоксії внаслідок недоокиснення глюкози, зумовлює електричну нестабільність міокарда — виникає аритмія (Дзерве В.Я., Калвіньш І.Я., 2013).

Тому сучасні терапевтичні стратегії спрямовані на покращення енергетичного обміну для забезпечення оптимальної цитопротекції органів-мішеней (серця, судин, головного мозку тощо). Одним із найуніверсальніших цитопротекторів сьогодні вважають мельдоній (МІЛДРОНАТ®, АТ «Гріндекс», Латвія), який

широко застосовують у країнах СНД, Латвії та Естонії. Він блокує синтез карнітину з γ -бутиробетайну за рахунок оборотного конкурентного блокування ферменту γ -бутиробетайнгідроксилази, знижуючи карнітинзалежний транспорт жирних кислот у мітохондрії. При цьому не підвищується рівень продуктів недоокиснених жирних кислот у клітині, що вигідно відрізняє мельдоній від триметазидину, ще одного представника групи цитопротекторів (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., 2010). Під впливом мельдонію тканини організму для отримання енергії активно використовують окиснення глюкози. Препарат індукуює біосинтез NO, що сприяє розслабленню гладких м'язів клітин судин, покращенню мікроциркуляції та ендотеліальної функції. **Мельдоній реалізує антигіпоксичний, антиоксидантний та вазопротекторний ефекти, що підтверджено в низці експериментальних і клінічних досліджень.**

Можливості цитопротекції при лікуванні пацієнта кардіологічного профілю

Г.П. Арутюнов та співавтори (1996) при порівнянні ефективності традиційної терапії гострого інфаркту міокарда та терапії з додаванням препарату МІЛДРОНАТ® у дозі 3 мг/кг маси тіла 1 раз на добу встановили здатність препарату сповільнювати формування вогнища некрозу в гострий період інфаркту міокарда, що асоціювалося зі зниженням кількості ранніх ускладнень захворювання (кардіогенного шоку, лівощлуночкової недостатності, аритмії, гострої аневризми серця) та летальності у цих пацієнтів. За даними відкритого рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) із включенням 24 пацієнтів із дрібновогнищевим інфарктом міокарда та 28 — зі стабільною стенокардією напружени II–III функціонального класу (ФК), на 10-й день застосування енергометаболічного коректора у пацієнтів з дрібновогнищевим інфарктом міокарда, що мали діастолічну дисфункцію лівого шлуночка I типу, відзначали нормалізацію діастолічної функції порівняно з групою контролю (20,8 і 13,6% пацієнтів відповідно). По закінченню лікування (через 1 місяць) ці показники становили 33,3 та 18,8% відповідно ($p < 0,005$). У пацієнтів зі стабільною стенокардією також відзначали нормалізацію діастолічної дисфункції на момент закінчення курсу терапії (51,1 та 37,5% пацієнтів відповідно). Лікарський засіб сприяв покращенню діастолічної функції лівого шлуночка в умовах як гострої, так і хронічної ішемії, його ефективність була обернено пропорційною ступеню тяжкості порушення діастолічної дисфункції (Тюріков П.Ю. і соавт., 2004).

Результати подвійного сліпого РКД Н.П. Кутішенко та співавторів (2005), в якому вивчали вплив препарату МІЛДРОНАТ® на ефективність лікування пацієнтів з ІХС II–III ФК за CCS (Canadian Cardiovascular Society), свідчили про достовірний приріст переносимості фізичного навантаження та зменшення потреби в додатковому прийомі нітрогліцерину в групі, пацієнти якої, окрім стандартної антиангінальної терапії, застосовували МІЛДРОНАТ®.

Препарат покращував систолічну функцію міокарда, периферичний кровообіг та якість життя у пацієнтів з ІХС та хронічною серцевою недостатністю. У подвійному сліпому РКД за участю 120 пацієнтів з ІХС та хронічною серцевою недостатністю I–III ФК за NYHA (New York Heart Association) доведено вищу ефективність комбінації лізіноприлу з препаратом МІЛДРОНАТ® порівняно з ізолюваною терапією інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту в контексті якості життя пацієнтів, їх клінічного стану, толерантності до фізичного навантаження через покращення функціонального стану скелетних м'язів, серцево-судинної та нервової систем. Зазначена комбінація сприяла покращенню систолічної функції міокарда, периферичного кровообігу, підвищенню реактивності каротидних барорецепторів — відновленню рівноваги активності симпатичної та парасимпатичної нервової систем (Dzerve V. et al., 2005a; b; Vitols A. et al., 2008).

Здатність покращувати ендотеліозалежну вазодилатацію у пацієнтів із гемодинамічно стабільною хронічною серцевою недостатністю продемонстрована в ході подвійного сліпого перехресного дослідження Л.Г. Воронкова та співавторів (2008), в якому обстежено 30 пацієнтів із симптомною гемодинамічно стабільною хронічною серцевою недостатністю, яким проводили стандартну терапію із застосуванням діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторів β -адренорецепторів. Після введення 1 г препарату МІЛДРОНАТ® в 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду відзначали достовірний приріст діаметра гленової артерії у фазу реактивної гіперемії. В низці досліджень відзначено швидкий антиаритмічний ефект препарату, зокрема зниження рівня шлуночкової аритмії, що може бути пов'язано з його здатністю знижувати ішемізацію міокарда (Люсов В.А. і соавт., 1991). Застосування препарату при артеріальній гіпертензії в комплексі з еналаприлом сприяло більш швидкій нормалізації процесів вільнорадикального окиснення, корекції ендотеліальної дисфункції та добового профілю артеріального тиску, покращенню морфофункціонального стану міокарда лівого шлуночка (Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., 2009).

Враховуючи здатність цитопротектора покращувати ендотеліальну функцію, його застосування є перспективним у складі комплексної терапії при хронічній ішемії нижніх кінцівок. Так, застосування препарату у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 24 тиж у пацієнтів із симптомами переміжної кульгавості дозволило досягнути достовірного підвищення на 62,3% середнього значення приросту відстані виникнення переміжної кульгавості порівняно з початковим рівнем (Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М., 2011).

Таким чином, застосування препарату МІЛДРОНАТ® сприяє покращенню систолічної та діастолічної функції міокарда, підвищенню толерантності до фізичного навантаження, покращенню периферичного кровообігу, відновленню рівноваги активності симпатичної та парасимпатичної нервової системи.

Перспективи застосування препарату МІЛДРОНАТ® в неврології

Вплив препарату на нервову систему реалізується через системну метаболічну й антиішемічну дію — покращення кровопостачання головного мозку та запобігання впливу факторів ризику захворювань нервової системи та захист нейронів і стимуляцію нейромоделювання (Логина І.П., Калвіньш І.Я., 2012).

Клінічно ці ефекти проявляються покращенням нейропсихологічних та когнітивних, рухових функцій у пацієнтів із неврологічними відхиленнями, можливістю застосування препарату для профілактики цереброваскулярних захворювань, лікування епілепсії, психосоматичних захворювань та алкоголізму як допоміжної терапії (Верткин А.Л., Тихоновская Е.Ю., 2010). Застосування препарату МІЛДРОНАТ® протягом 6 тиж у комбінації з базисною терапією при лікуванні пацієнтів із дисциркуляторною та посттравматичною енцефалопатією суттєво впливало на ступінь зниження неврологічного дефіциту, астеничного стану і дистрофії, когнітивні функції та якість життя пацієнтів (Савченко А., Захарова Н., 2007).

Результати дослідження М.Ю. Максимової та Т.Н. Федорової (2008) за участю пацієнтів з ішемічним інсультом свідчили, що застосування препарату в дозі 500 мг протягом 14 днів сприяло покращенню загальної активності, виникненню позитивних емоційних переживань, підвищенню темпу виконання завдань, переключення, покращенню оперативної пам'яті та уваги. Дещо меншою мірою відзначали покращення в руховій сфері, зниження рівня дизартрії та моторної афазії. У пацієнтів із руховими розладами І.В. Дамулін зі співавторами (2006) застосовували МІЛДРОНАТ®, що зумовило покращення стійкості та рівноваги при ходьбі, можливо, пов'язане з підсиленням його нейропротекторної дії. Цей ефект також дозволив рекомендувати препарат для лікування

нейропатії зорового нерва при глаукомі з отриманням позитивної динаміки захворювання (Golovacheva M.O., 2006).

Застосування препарату МІЛДРОНАТ® у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Згідно з результатами низки експериментальних та клінічних досліджень, МІЛДРОНАТ® продемонстрував здатність регулювати обмін речовин, знижувати рівень глюкози у плазмі крові, глікозильованого гемоглобіну, а також позитивно впливати на обмін жирів, доповнюючи вищезазначений кардіопротекторний та захисний гіпоглікемічний ефекти. Застосування препарату позитивно впливало на якість життя пацієнтів з метаболічними розладами, цукровим діабетом 2-го типу, зменшуючи інтенсивність симптомів діабетичної нейропатії, мікро- та макроангіопатії (Соколовська Е., Калвіньш І., 2013). Його застосування у пацієнтів із субкомпенсованим і компенсованим цукровим діабетом як додатковою терапією протягом 12 тиж сприяло достовірному зниженню рівня глюкози у плазмі крові на 11,85%, глікозильованого гемоглобіну — на 9,14% (Лобанова М.В. і соавт., 2008). Результати низки клінічних досліджень ефективності препарату при лікуванні пацієнтів із діабетичною сенсомоторною нейропатією свідчили про його здатність (як додаткового до базисної терапії) зумовлювати більшу редукцію симптомів порівняно з монотерапією α -ліпоевою кислотою, знижувати рівень дії нових кон'югатів і малонового діальдегіду, при цьому підвищуючи рівень супероксиддисмутази. МІЛДРОНАТ® збільшував швидкість розповсюдження збудження по нервовому волокну, позитивно впливав на мікроциркуляцію шкіри (Стаценко М.Е. і соавт., 2008а; б).

Широкий спектр ефектів препарату МІЛДРОНАТ® дає можливість лікарю регулювати енергетичний обмін клітин усього організму, сприяючи збереженню цілісності клітини та протекції від низки патогенних факторів. Універсальність препарату дозволяє застосовувати його при лікуванні захворювань серцево-судинної та нервової систем, метаболічних розладів, відкриваючи нові можливості ведення таких пацієнтів.

Список використаної літератури

- Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. (1996) Опыт применения препарата Милдронат для лечения острого инфаркта миокарда. *Клин. геронтол.*, 1: 23–25.
- Верткин А.Л., Тихоновская Е.Ю. (2010) Оптимизация терапии неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола у соматических больных в многопрофильном стационаре. *Врач скорой помощи*, 3: 32–45.
- Воронков Л.Г., Шкурат И.А., Луцка Е.А. (2008) Влияние Милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойной слепое пере-

крестное исследование. *Рацион. фармакогер. кардиол.*, 4(2): 38–40.

Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. (2006) Влияние милдроната на двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 1: 28–32.

Дзерве В.Я., Калвіньш І.Я. (2013) Милдронат® в кардиологии. *Гриндекс, Рига*, 68 с.

Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. (2011) Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии Милдронатом. *Рос. кард. журн.*, 87(1): 49–55.

Лобанова М.В., Полетаева Л.В., Романюк С.С. (2008) Влияние милдроната на уровень глюкозы крови и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом типа 2. *Вестник РГМУ*, 2(61): 37.

Логина І.П., Калвіньш І.Я. (2012) Милдронат® в неврологии. *Гриндекс, Рига*, 54 с.

Лосов В.А., Савчук В.И., Дудаев В.А. и др. (1991) Влияние Милдроната на электрическую стабильность миокарда. *Эксперимент. клин. фармакогер.*, 19: 153–158.

Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. (2008) Эффективность милдроната при ишемическом инсульте. *Неврол. журн.*, 2: 33–37.

Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. (2010) Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией. *Рос. кардиол. журн.*, 4(84): 158–168.

Савченко А., Захарова Н. (2007) Милдронат в комплексной коррекции отдаленных последствий нарушения мозгового кровообращения черепно-мозговых травм. *Врач*, 3: 85–87.

Соколовская Е., Калвіньш І. (2013) Милдронат® при сахарном диабете II типа. *Гриндекс, Рига*, 40 с.

Стаценко М.Е., Полетаева Л.В., Туркина С.В. и др. (2008а) Клиническая эффективность милдроната в комплексном лечении диабетической периферической (сенсомоторной) невропатии. *Клин. мед.*, 86(9): 67–71.

Стаценко М.Е., Полетаева Л.В., Туркина С.В. и др. (2008б) Влияние милдроната на показатели оксидантного стресса у больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической периферической (сенсомоторной) нейропатией. *Терапевт. арх.*, 10: 27–30.

Тюриков П.Ю., Зуева О.Н., Шарова В.Г. (2004) Кардиопротективное действие метаболитического препарата Милдронат. *Успехи современного естествознания*, 10: 131–132.

Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. (2009) Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии анналаприлом. *Рос. кардиол. журн.*, 5: 46–50.

Dzerve V., Kukulis I., Matisone et al. (2005a) Influence of Mildronate on myocardial contractility in patients with chronic heart failure: results of a clinical trial (2nd report). *Укр. кардиол. журн.*, 6.

Dzerve V., Matisone D., Kukulis I. et al. (2005b) Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (1st report). *Seminars in Cardiology*, 11(2): 56–64.

Golovacheva M.O. (2006) Neuroprotective treatment of patients with normal tension glaucoma. *Georgian Med. News*, 131: 37–40.

Vitols A., Voita D., Dzerve V. (2008) Mildronate improves carotid baroreceptor reflex function in patients with chronic heart failure. *Seminars in Cardiovascular Medicine*, 13(6): 1–6.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

МІЛДРОНАТ®. Р.п. № UA/3419/01/01 від 24.07.2015 р., UA/3419/02/01 від 04.08.2015 р., UA/3419/02/02 від 15.07.2015 р., UA/10815/01/01 від 25.06.2015 р. **Склад.** 5 мл розчину (1 ампула) містить мельдонію 0,5 г; 1 капсула тверда містить 250 мг мельдонію; 1 капсула тверда містить 500 мг мельдонію; 1 таблетка містить мельдонію фосфат (у перерахуванні на мельдоній) 500 мг. **Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні препарати. **Код АТС.** C01EB22. **Показання.** Препарат застосовують у складі комплексної терапії при захворюваннях серцево-судинної системи (стабільній стенокардії напруження, хронічній серцевій недостатності (NYHA I–III функціональний клас) тощо; гострих та хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу; зниженій працездатності, фізичному та психоемоційному перенапруженні; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефалії).

З повною інформацією щодо препарату можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.