

MELDONIS – UNIVERSALUS CITOPROTEKCINIS VAISTAS

Lietuvoje prevencijos priemonėmis išvengiama mirtingumo lygis yra vienas aukščiausių Europos Sąjungoje (ES) ir sudaro 336 atvejus iš 100 000 gyventojų, o ES šis vidurkis yra beveik 2,5 karto mažesnis. Pagrindinė mirties priežastis Lietuvoje yra išeminė širdies liga, nuo kurios miršta beveik 2 iš 5 asmenų. Skaičiuojama, kad Lietuvoje širdies ir kraujagyslių ligomis serga apie 1,3 mln. žmonių, kasmet nustatoma beveik 250 tūkst. naujų šių ligų atvejų. Vien širdies nepakankamumas diagnozuotas apie 130 tūkst. Lietuvos gyventojų, jiems gydyti kasmet išleidžiama per 42 mln. eurų.

2019 m. Europos kardiologų draugijos patvirtintos lėtinių vainikinių arterijų sindromų (LVA) diagnostikos ir gydymo gairės ir ekspertų patikslinta kliniškai stabilios išeminės širdies ligos sindromo apibrėžtis leidžia LVA suprasti kaip dinamišką procesą, kai vainikinių arterijų aterosklerozinė pažeida sukelia funkcinis vainikinės arterijos pakitimus, kurių galima išvengti ar net juos valdyti keičiant paciento gyvenimo būdą, skiriant medikamentines ar intervencines gydymo priemones. Klinikinėje praktikoje pacientams, kuriems įtariama ar nustatoma vainikinių arterijų liga, rekomenduojamas pakopinis šešių žingsnių diagnostikos algoritmas, leidžiantis ne tik įvertinti simptomus ir klinikinę ligos tikimybę, bet ir parinkti tinkamą ištyrimo metodą. Gydant lėtinius vainikinių arterijų sindromus ir siekiant optimalaus medikamentinio gydymo ypač svarbu laikytis pakopinės gydymo schemos, ir tik tais atvejais, kai medikamentinis gydymas tampa neefektyvus, pacientą siųsti intervencinio gydymo. Priminsime, jog optimalaus medikamentinio gydymo pasirinkimą – greta skiriamų beta adrenoblokatorių ar kalcio kanalo blokatorių, ivabradino – įtvirtina metabolizmą gerinančių vaistų (citoprotektorių) skyrimas.

Citoprotekciniai vaistai

Sergant širdies ir kraujagyslių ligomis sutrinka miokardo metabolizmas ir energiniai procesai. Pagerinti širdies raumens energijos apykaitą išemijos metu galima aktyvinant aerobinę glikolizę, t. y. energijos gamybą iš riebalų rūgščių grandinės perkeliant į energijos gamybą iš gliukozės. Taip sutaupoma apie 50 proc. į miokardą patenkančio deguonies, kuris gali būti veiksmingiau panaudojamas energijos (ATP) sintezei.

Miokardo metabolizmą veikiantys vaistai slopina energijos požiūriu menkesnės vertės riebalų rūgščių oksidaciją ir stimuliuoja pranašesnę gliukozės oksidaciją, optimizuodami miokardo medžiagų ir energijos apykaitą išemijos metu.

Miokardo metabolizmą optimizuojantys preparatai gali sumažinti išeminį miokardo pažeidimą, pagerinti

širdies veiklą deguonies trūkumo sąlygomis, todėl vadinami citoprotektoriais.

Veikiant šiems vaistams, miokarde gaminama daugiau ATP, stiprėja širdies raumens susitraukimai, sumažinamas žalingas išemijos poveikis miokardui.

Meldonio dihidratas

Citoprotektoriai plačiai vartojami gydant daugelį širdies ir kraujagyslių ligų. Vienas populiariausių ir geriausiai ištyrinėtų yra kardiologijos klasika tapęs meldonis.

Tyrimai parodė, kad meldonio dihidratas aktyviai sumažina trimetilamino oksido (TMAO) kiekį serume, skatindamas jo išskyrimą su šlapimu, todėl stabdoma aterogenezė, slopinama kraujagyslių aterosklerozė ir širdies nepakankamumo progresavimas. Meldonio dihidratas pasižymi miokardui palankiu energiniu metaboliniu poveikiu, kuris ypač naudingas išemijos sąlygomis, nes didina širdies raumens atsparumą išemijai ir optimizuoja energinių atsargų panaudojimą trūkstant deguonies. Kliniškai tai pasireiškia širdies funkcinio pajėgumo padidėjimu, periferinių kraujagyslių dilatacija, centrinės ir periferinės hemodinamikos normalizavimu, širdies nepakankamumo ir išeminės širdies ligos simptomų mažėjimu, pacientų gyvenimo kokybės pagerėjimu.

Ekspimentiniais ir klinikiniais tyrimais nustatytas įvairiapusis palankus meldonio dihidrato poveikis miokardo ir smegenų ląstelių veiklai: apsauga nuo išemijos, aterosklerozės, kitų širdies ir smegenų ligų, vazodilatacinis poveikis.

Širdies nepakankamumas

Bemaž kas ketvirtam pacientui, sergančiam išemine širdies liga, nustatomas besimptomis ar kliniškai pastebimas kairiojo skilvelio nepakankamumas. Jis pasireiškia įvairiais



Klinikinėje praktikoje pacientams, kuriems įtariama ar nustatoma vainikinių arterijų liga, rekomenduojamas pakopinis šešių žingsnių diagnostikos algoritmas, leidžiantis ne tik įvertinti simptomus ir klinikinę ligos tikimybę, bet ir parinkti tinkamą ištyrimo metodą.

miokardo metabolizmo sutrikimais: anaerobinės glikolizės suaktyvėjimu, laktacidoze, miocitų Ca^{++} jonų perkrova, oksidaciniu stresu, mitochondrijų disfunkcija.

Meldonio dihidratas šiomis sąlygomis veikia palankiai: stimuliuoja gliukozės oksidaciją, sumažina laktacidozę ir miocitų Ca^{++} jonų perkrovą, pagerina mitochondrijų veiklą, stimuliuoja ATP gamybą ir slopina reaktyvių oksidacinio streso substratų susidarymą. Naujausi tyrimai parodė, kad, esant širdies nepakankamumui, meldonio dihidratas pagerina miokardo Ca^{++} apykaitą, skatina kairiojo skilvelio hipertrofijos regresiją.

Meldonio dihidratas reikšmingai padidino nuo endotelio priklausomą vazodilatacinį atsaką pacientams, sirgusiems lėtiniu širdies nepakankamumu ir gydytiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, beta adrenoblokatoriais bei diuretikais.

Kartu su standartiniu širdies nepakankamumo gydymu skyrus meldonio dihidrato reikšmingai padidėjo pacientų fizinis pajėgumas ir kairiojo skilvelio išstūmio frakcija, regioninis kairiojo skilvelio kontraktiliškumas, sumažėjo kairiojo skilvelio remodeliacija, pagerėjo pacientų gyvenimo kokybė. Gydant meldonio dihidratu per 8 savaites 78,2 proc. pacientų sumažėjo širdies nepakankamumo funkcinė klasė.

Išeminė širdies liga

Miokardo išemija tam tikru požiūriu yra metabolinis fenomenas, pasireiškiantis medžiagų apykaitos ir energijos disbalansu. Fiziologinėmis sąlygomis 2/3 miokardui reikalingos energijos pagaminama iš laisvųjų riebalų rūgščių, o likęs trečdalis – iš gliukozės ir laktato. Esant išemijai miokardas pradeda efektyvesnę glikolizinę energijos gamybos būdą: vienai ATP molekulei pagaminti glikolizės būdu reikia mažiau deguonies negu iš riebalų rūgščių.

Meldonio dihidratas normalizuoja išemijos sukeltą miokardo energijos disbalansą, slopindamas riebalų rūgščių oksidaciją ir stimuliuodamas energiška efektyvesnę glikolizę, todėl slopina krūtinės anginos simptomus, sumažina miokardo pažeidimo plotą esant ūminei išemijai, slopina aortos aterosklerozinius pažeidimus ir miokardo remodeliaciją, mažina hipoksinį ir reperfuzinį pažeidimą. Dvigubai aklas placebo kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas parodė, kad meldonis, palyginti su placebo, per 12 mėnesių padidino išemine širdies liga sergančių pacientų fizinio krūvio toleranciją. Šis meldonio poveikis priklausė nuo dozės.

Naujausi klinikiniai tyrimai rodo, kad ilgalaikis gydymas tinkamomis meldonio dozėmis (1000 mg per dieną)

patikimai sumažina krūtinės anginos epizodų dažnį ir pagerina išemine širdies liga sergančių pacientų fizinio krūvio toleranciją. Pacientai, gydyti meldoniu, 30 proc. rečiau jautė krūtinės anginos priepuolius, palyginti su šio preparato nevartojusiais asmenimis.

Palyginti su placebo, gydymas meldoniu (1000 mg per dieną):

- 27,6 proc. padidino fizinio krūvio trukmę iki krūtinės anginos simptomų paūmėjimo;
- 34,4 proc. padidino fizinio krūvio trukmę iki EKG ST segmento depresijos > 1 mm;
- per 12 savaičių 25,15 proc. padidino vyresnių negu 70 metų pacientų fizinio krūvio trukmę, o jaunesnių negu 70 metų pacientų – 36,8 proc.;
- krūtinės anginos priepuolių stiprumą sumažino du kartus (4 balų sistemoje: nuo 1,4 iki 0,7);
- padidino kairiojo skilvelio išstūmio frakciją;
- pagerino išemine širdies liga ir širdies nepakankamumu sergančių pacientų gyvenimo kokybę.

Gydymas meldoniu jau per vieną mėnesį reikšmingai (50 proc.) sumažino krūtinės anginos epizodų dažnį vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems išemine širdies liga.

Visiems meldonį vartojusiems pacientams, pradžioje sirgusiems sunkia miokardo išemija, po 12 savaičių gydymo išemija buvo įvertinta kaip vidutinio sunkumo arba lengva arba iš viso nebebuvo miokardo išemijos požymių. Taip pat reikšmingai sumažėjo šios grupės pacientų miokardo pažeidimo sunkumas ramybės ir įtampos sąlygomis. Gydymas meldoniu reikšmingai sumažino išemijos sukeltus miokardo perfuzijos sutrikimus, o vien tik standartinio antiangininio gydymo poveikis šiai charakteristikai buvo nedidelis.

Citoprotekcija ir pokovidinis sindromas

COVID-19 infekcija pažeidžia ne tik kvėpavimo, bet ir širdies ir kraujagyslių sistemą, ypač esant liekamųjų reiškinį ar sergant pokovidiniu sindromu. Kliniškai tai pasireiškia kardialgija, aritmijomis, širdies nepakankamumu. Tinkamai parinkta reabilitacija sumažina infekcinio miokardito sukeltus širdies nepakankamumo simptomus. Prieš grįžtant į aktyvią fizinę ar sportinę veiklą būtinas 3–6 mėn. ramybės periodas, jis priklauso nuo persirgtos infekcijos sunkumo, komplikacijų, miokardo pažeidimo, kairiojo skilvelio veiklos. Didesnius fizinius krūvius patiriančių asmenų širdies ir kraujagyslių funkcija turėtų būti periodiškai nuodugniai įvertinama, ypač pirmuosius dvejus metus po COVID-19 infekcijos.

Gydytojų, dirbančių su COVID-19 sergančiais pacientais, patirtis rodo, kad meldonio dihidratas gali pagerinti širdies ir kraujagyslių bei kitų sistemų veiklą, pagerinti savijautą ir paspartinti pacientų sugrįžimą į normalų gyvenimą. Meldonio dihidrato paskyrimas ūminiu COVID-19 periodu sumažina intensyviosios terapijos poreikį, sutrumpina stacionarinio gydymo laiką, pagerina reabilitacijos išeitį. Meldonio dihidratas pasižymi įvairiapusių terapiniu poveikiu:

Zovanat[®]

Meldonio dihidratas



500 mg/5 ml N10 injekcinis tirpalas

500mg N60 kietosios kapsulės

250 mg N60 kietosios kapsulės

ŠIRDĮ APSAUGANTIS POVEIKIS

- Gali užkirsti kelią širdies ritmo sutrikimams.
- Gali mažinti miokardo zonos riziką.
- Didina toleranciją fiziniam krūviui ir atliekamo darbo apimtį.

Vaistinio preparato pavadinimas, stiprumas, farmacinė forma. ZOVANAT 500 mg/5ml injekcinis tirpalas, 250 mg kietosios kapsulės, 500 mg kietosios kapsulės. **Farmakoterapinė grupė** - kiti širdį veikiančios vaistai, ATC kodas – CO1EB. **Kokybinė ir kiekybinė sudėtis.** Kiekvienoje 5 ml ampulėje yra 500 mg meldonio dihidrato, o kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg arba 500 mg meldonio dihidrato. **Terapinės indikacijos:** Papildomas lengvo lėtinio širdies nepakankamumo gydymas. **Dozavimas ir vartojimo metodas:** ZOVANAT 500 mg/5ml injekcinis tirpalas ir kietosios kapsulės yra skirtos suaugusiems žmonėms. Įprastinė suaugusiems žmonėms ZOVANAT dozė yra 500 - 1000 mg per parą. Paros dozė galima suvartoti iš karto ar padalinus į dvi dalis. Maksimali paros dozė yra 1000 mg. Injekcijas leisti į veną. Kietąsias kapsules vartoti per burną. Dėl galimo stimuliuojamo poveikio, ZOVANAT patartina vartoti pirmoje dienos pusėje. Vaistinį preparatą vartoti su maistu, kad būtų išvengta virškinimo trakto sutrikimų. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Pacientams, sergantiems lėtinėmis kepenų ir inkstų ligomis, ZOVANAT reikėtų vartoti atsargiai, nes preparato veikimas padidėjusios rizikos sąlygomis neištirtas. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** ZOVANAT galima vartoti kartu su kitais širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančiais vaistais: vaistiniais preparatais krūtinės anginai gydyti, kraujo krešumą mažinančiais vaistais, antiaritminiais ir diuretikais, širdies glikozidais ir kt. ZOVANAT gali stiprinti nitroglicerino, nifedipino, beta-adrenoblokatorių, kraujospūdį mažinančių ir periferines kraujagysles plečiančių vaistų poveikį, todėl jį reikia atsižvelgti kartu su šiais vaistais vartojant ZOVANAT. Gali reikėti mažinti šių vaistinių preparatų dozes. **Nepageidaujamas poveikis.** Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$): alerginės reakcijos (paraudimas, išbėrimas, niežulys, paburkimas), galvos skausmas, dispepsija (diskomfortas skrandyje, pykinimas, vėmimas, kartumas burnoje). Reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$): arterinio kraujospūdžio sumažėjimas. Labai reti ($< 1/10\,000$): tachikardija, cozinofilija. Dažnis nežinomas: sujaudinimas, bendras silpnumas. **Registruotojas ir gamintojas.** Olainfarm JSC 5, Rupnicu str., LV-2114 Olaine Latvija. Vietinis registruotojo atstovas: UAB „Olainfarm-Lietuva“ Karaliaus Mindaugo pr. 68-31, Kaunas, LT-4435. **Pakuotė ir jos turinys:** ZOVANAT 500 mg/5ml injekcinis tirpalas bespalvio I tipo hidrolizinės klasės 5 ml stiklo ampulė su laužimo ar pjovimo žyme. Ampulės supakuotos į polivinilchlorido įdėklus. Kartono dėžutėje yra 2 įdėklai (10 ampulių). ZOVANAT 250 mg 10 kapsulių supakuotos permatomos PVC/Aclar/PVC/aliuminio folijos lizdinės plokštelėse. Kartono dėžutėje yra 20, 40 arba 60 kietųjų kapsulių ir pakuotės lapelis. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės. ZOVANAT 500 mg 6 kapsulės supakuotos permatomos PVC/Aclar/PVC/aliuminio folijos lizdinės plokštelėse. Kartono dėžutėje yra 60 kietųjų kapsulių ir pakuotės lapelis. **Receptinis vaistinis preparatas. Teksto peržiūros data 2019 m. sausio 2 d.** Čia pateikta sutrumpinta informacija apie vaistą. Naujausia SPC pateikiama VVKT tinklapyje <http://www.vvkt.lt>. Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai per LR SAM el. paštą NepageidaujamaR@vvkt.lt ar kitu būdu, nurodytu jos interneto svetainėje www.vvkt.lt. Reklamos teksto parengimo data: 2019 m. vasario mėn. 7 d.

* Zovanat vaistinio preparato charakteristikų santrauka: www.vvkt.lt.

ZOV140219LT



Sergant COVID-19 infekcija pažeidžiamos visos organizmo sistemos, bet labiau tos, kurios jautriausios deguonies trūkumui (hipoksijai): centrinė nervų sistema, miokardas, inkstai. Ūminė hipoksemija labiausiai sutrikdo aukštesniųjų centrinės nervų sistemos dalių veiklą, o lėtinė – širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo, kraujodaros sistemas.

- didina fizinį pajėgumą ir gerina gyvenimo kokybę esant miokardo pažeidimui;
 - gerina vainikinę kraujotaką;
 - veikia palankiai patogeneziskai ir lengvina širdies nepakankamumo simptomus;
 - pagerina bendrą ligo būklę ir savijautą.
- Tyrimas, kuriame dalyvavo 80 širdies ir kraujagyslių ligomis bei COVID-19 virusine pneumonija sirgusių pacientų, parodė, kad, palyginti su kontrolinės grupės pacientais, gydymas meldoniu (hospitaliniu periodu skiriant į veną po 1,0 g per dieną, paskui dar 2 savaites ambulatoriškai per os po 1,0 g per dieną):
- 5 dienomis sumažino plaučių uždegimu sirgusių ligonių stacionarinio gydymo trukmę (16,2 ir 11,2 d.);
 - kliniškai reikšmingai sumažino uždegimo ir trombozės žymenų kiekį (CRB – 55,8 proc., D – dimerų – 15,7 proc.);
 - gyvenimo kokybę pagerino 0,7 balo (pagal standartizuotą EQ – 5 D skalę);
 - sergančiųjų širdies nepakankamumu klinikinę būklę pagerino 62,2 proc. (pagal SHOKS skalę);
 - astenizaciją ir bendrą silpnumą sumažino 31,4 proc. (pagal PFI-20 skalę).

Abiejų grupių pacientai gavo vienodą standartinį COVID-19 sergantiems asmenims skiriamą gydymą.

Poveikio mechanizmas

Sergant COVID-19 infekcija pažeidžiamos visos organizmo sistemos, bet labiau tos, kurios jautriausios deguonies trūkumui (hipoksijai): centrinė nervų sistema, miokardas, inkstai. Ūminė hipoksemija labiausiai sutrikdo aukštesniųjų

jų centrinės nervų sistemos dalių veiklą, o lėtinė – širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo, kraujodaros sistemas.

Išskiriamos dvi hipoksijos korekcijos kryptys:

- etiotropinio poveikio priemonės – hipoksijos priežasties pašalinimas;
- patogenezinis poveikis – deguonies trūkumo sukeltų medžiagų ir energijos apykaitos sutrikimų korekcija.

Veiksmingo etiotropinio COVID-19 infekcijos gydymo kol kas nėra, todėl labai svarbu laiku ir optimaliai išnaudoti patogenezinio poveikio galimybes. Tyrimai rodo, kad medžiagų apykaitą koreguojantis preparatas meldonio dihidratas yra veiksmingas ir saugus pasirinkimas gydant plaučių uždegimu besikomplikavusią COVID-19 infekciją, kai pasireiškia hipoksija ir audinių išemija.

Meldonis pasižymi dvigubu ląstelių ir kraujagyslių apsaugos mechanizmu, pagerina kraujo perfuziją ir sumažina miokardo deguonies poreikį išemijos sąlygomis.

Meldonis koreguoja įvairias išeminio pažeidimo patofiziologijos grandis: * slopina riebalų rūgščių oksidaciją ir taupo miokardo energiją, * aktyvina glikolizę ir energijos gamybą, * skatina NO sintezę endotelyje, saikingai išplečia kraujagysles, veikia kaip švelnus vazodilatatorius, mažina periferinį pasipriešinimą.

Meldonis padeda ląstelių metabolizmui prisitaikyti išemijos sąlygomis, gerina audinių mikrocirkuliaciją nesukeldamas „apvogimo“ sindromo, gerina reologines kraujo savybes, palankiai veikia angliavandenių ir lipidų apykaitą energiška naudinga linkme.

Meldonis neveikia citochromo P450 sistemos, todėl nesąveikauja su kitais ligo vartojamais vaistais.

Zovanat – ekonomiškai racionalus pasirinkimas

Klinikinėje praktikoje vartojama meldonio dihidrato druska pasižymi aprašytomis medikamentinėmis savybėmis. Lietuvos rinkoje yra dviejų gamintojų – *Olainfarm* ir *Grindex* gaminamas identiško klinikinio poveikio meldonio dihidratas.

Olainfarm kompanijos gaminamo meldonio dihidrato *Zovanat* vartojimas farmakoekonomiškai priimtinesnis, ypač turint omenyje, kad šį preparatą daugeliui širdies ir kraujagyslių ligomis sergančių pacientų reikia vartoti ilgai, kelių mėnesių ar pusmečio kursais.



Parengė **dr. Raimondas Zaleckis**

LITERATŪRA

1. V. Lesauskaitė, J. Macijauskienė. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas, 2004.
2. Clinical Trial MILSS I. Medicina 2011;47 (10).
3. Dambrova M, et al. The Journal of Clinical Pharmacology 2013; 53:1095-98.
4. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology ESC. European Heart Journal, 2020.
5. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. Therapy, 2020.
6. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Res 2020; 6: 00542-2020.