

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **“ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ**
КОМОРБІДНИХ ПАЦІЄНТІВ ПРИ ВИКОРИСТАНІ МЕЛЬДОНІЮ”

Виконала: здобувач вищої освіти
5 курсу, групи 11802
226 “Фармація, промислова фармація”
Фармація
Швиденко Аліна Володимирівна
Керівник: доцент Афанасьєва І.О.
Рецензент: Пленова О. М.

Київ-2026 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1. Особливості фармацевтичного супроводу коморбідних пацієнтів із серцево-судинними хворобами та ішемічними порушеннями мозкового кровообігу в сучасних умовах	6
1.2. Вплив коморбідності на призначення та терапевтичну ефективність мельдонію.....	18
1.3. Особливості фармакокінетики та фармакодинаміки мельдонію у пацієнтів	32
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	38
2.1. Вибір матеріалу дослідження.....	38
2.2. Вибір методів дослідження.	39
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
3.1. Опитування фармацевтів щодо застосування мельдонію у коморбідних пацієнтів.	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	52
ДОДАТКИ	60
SUMMARY	62

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – Артеріальна гіпертензія

ІХС – Ішемічна хвороба серця

ЧСС – Частота серцевих скорочень

АПФ – Ангіотензинперетворювальний фермент

АТ – Артеріальний тиск

ЛЗ – Лікарський засіб

ХЗП – Хронічні захворювання печінки

ХЗН – Хронічні захворювання нирок

ВСТУП

Актуальність.

Коморбідні стани є однією з найважливіших проблем сучасної фармації та медицини. Вони суттєво ускладнюють процес лікування, оскільки потребують комплексного підходу до вибору лікарських засобів та раціонального застосування.

Використання мельдонію у коморбідних пацієнтів має певні особливості, зокрема взаємодії з іншими лікарськими засобами, що можуть впливати на ефективність лікування в організмі людини. Відсутність коректних підходів до фармацевтичної опіки таких захворювань може призвести до зниження або відсутності терапевтичного ефекту мельдонію.

Фармацевтична опіка є важливою складовою комплаєнсу між пацієнтом та аптечним співробітником і передбачає не лише відпуску лікарських засобів, а надання рекомендацій щодо контролю за безпекою застосування та правильність вживання лікарських засобів, щоб попередити про можливі ускладнення. Саме тому дослідження фармацевтичної опіки коморбідних пацієнтів при застосуванні мельдонію є актуальним напрямом, що дасть змогу покращити стан здоров'я хворих і підвищення безпеки терапії.

Тому отримані дані дослідження можуть бути використані у діяльності лікарів та фармацевтів, що покращить ефективність застосування мельдонію для коморбідних пацієнтів.

Мета та завдання дослідження

Мета роботи: здійснити аналіз особливостей фармацевтичної опіки при застосуванні мельдонію.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

- Визначити основні аспекти раціонального застосування препарату з урахуванням супутніх захворювань;

- Обґрунтувати важливість фармацевтичної опіки застосування мельдонію при супутніх захворювань пацієнта.

Об'єкт дослідження: мельдоній.

Предмет дослідження: фармацевтична опіка коморбідних станів у пацієнтів при застосуванні мельдонію, зокрема оцінка ефективності та безпечності лікуванні.

Методи дослідження: бібліосемантичний, соціологічний (метод анкетування), метод візуалізації отриманих даних.

Наукова новизна: удосконалено підходи до фармацевтичної опіки пацієнтів щодо раціонального використання мельдонію, враховуючи індивідуальних особливостей організму.

Практичне значення: систематизовані дані фармацевтичного опитування щодо підвищенні консультування пацієнтів з коморбідністю, які застосовують мельдоній.

Структура роботи:

Кількість сторінок – 63

Кількість розділів – 3

Кількість додатків – 2

Кількість використаних джерел - 43

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості фармацевтичного супроводу коморбідних пацієнтів із серцево-судинними хворобами та ішемічними порушеннями мозкового кровообігу в сучасних умовах

Фармацевтичний супровід коморбідних пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями потребує комплексного підходу, що поєднує клінічне мислення, фармакотерапевтичний аналіз і здатність враховувати множинні патофізіологічні механізми, які взаємодіють між собою на тлі хронічних станів.

Коморбідність, яка охоплює поєднання артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, метаболічного синдрому та порушень функції нирок, істотно змінює фармакокінетику й фармакодинаміку засобів, що застосовуються у кардіології.

Тому фармацевтична опіка вимагає глибокого розуміння того, як організм реагує на навантаження, зокрема ішемічні, та які біохімічні шляхи можна модулювати для підвищення переносимості лікування й зменшення ризику прогресування захворювання. У цьому контексті метаболічні модулятори, до яких належить мельдоній, є прикладом засобів, здатних впливати на клітинний енергетичний баланс у кардіоміоцитах, що підтверджується матеріалами дослідження О. Chetrus [11].

Складність фармацевтичного супроводу посилюється тим, що багато пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями мають ознаки атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції, порушення реологічних властивостей крові та системного запалення. Це вимагає коректного добору препаратів з урахуванням впливу на тромбогенність, гемодинаміку та метаболічні процеси. Пацієнти з артеріальною гіпертензією нерідко мають супутню дисфункцію нирок або метаболічні розлади, що змінює реакцію на терапію та потребує

обов'язкової корекції дозування й оцінки потенційних взаємодій. Мельдоній, у свою чергу, у контексті фармацевтичної опіки потребує оцінки доцільності застосування при підвищеному навантаженні на серцево-судинну систему, оскільки його цитопротекторні властивості можуть сприяти адаптації організму до ішемічних станів. Подібні висновки підтверджують експерименти М. Ochwat [27], де підкреслюється метаболічний вплив препарату на клітинні структури.

Таблиця 1.1

Фармакотерапевтичні ризики, потреби та індивідуальні параметри супроводу пацієнтів із поєднаними серцево-судинними захворюваннями та ішемічними порушеннями мозкового кровообігу

Клінічний аспект	Характеристика для пацієнтів із серцево-судинними хворобами	Характеристика для пацієнтів з ішемічними порушеннями мозкового кровообігу	Фармацевтичні акценти супроводу
1. Поліморбідність	Часте поєднання АГ, ІХС, стенокардії, аритмій, серцевої недостатності	Часте поєднання із цукровим діабетом, дисліпідемією, когнітивним зниженням	Поглиблена фармацевтична оцінка всіх препаратів, уникнення поліпрагмазії, аналіз взаємодій
2. Гемодинамічна нестабільність	Коливання артеріального тиску, лабільність ЧСС	Нестійкість мозкового кровотоку, підвищений ризик повторного інсульту	Контроль доз кардіотропних і гіпотензивних препаратів; моніторинг ORS, перфузійних індикаторів
3. Антитромботична терапія	Подвійна або потрійна антитромботична терапія при ІХС	Постінсультна антиагрегантна та антикоагулянтна терапія	Консультації щодо прихильності, моніторинг кровотеч, контроль МНІ, оцінка наявності протипоказань
4. Порушення метаболізму	Переважно дисліпідемія,	Гіперглікемія, зниження мозкової утилізації глюкози	Контроль сумісності гіполіпідемічних,

	інсулінорезистентність		цукрознижувальних та судинних препаратів
5. Ниркова дисфункція	Можлива на тлі АГ і серцевої недостатності	Часто розвивається при тривалому атеросклеротичному процесі	Корекція доз нефротоксичних ліків, оцінка кліренсу креатиніну
6. Гепатичні обмеження	Побічні реакції від статинів, антиангінальних засобів	Зниження можливості метаболізації медикаментів	Контроль активності печінкових ферментів, корекція доз препаратів з високим печінковим кліренсом
7. Ризик лікарських взаємодій	Висока частота комбінацій β-блокаторів, АПФ-інгібіторів, діуретиків	Комбінації ноотропів, антикоагулянтів, вазоактивних засобів	Перевірка взаємодій, індивідуальний підбір терапії з урахуванням полімедикації
8. Нейрометаболичні і потреби	Необхідність підтримки міокардіального енергетичного обміну	Необхідність підвищення мозкової перфузії й нейропротекції	Оцінка доцільності застосування метаболічних засобів, у т.ч. нейропротекторноГ о спектра
9. Прихильність до лікування	Знижується через довготривалість терапії та розмаїття препаратів	Часто порушена через когнітивний дефіцит	Роз'яснення режимів дозування, використання blister-планів, нагадування та спрощення схем
10. Індивідуалізація терапії	Потребує контролю АТ, ЧСС, толерантності до фізичного навантаження	Потребує оцінки нейропсихологічного статусу	Персоналізовані рекомендації, вибір оптимальної лікарської форми та режиму прийому
11. Небажані явища	Ортостатична гіпотензія, електролітні порушення, брадикардія	Головний біль, когнітивні зміни, підвищення ризику кровотеч	Навчання пацієнта самооцінці симптомів, своєчасне коригування терапії
12. Потреби в лабораторному контролі	Ліпідограма, електроліти, функції нирок і печінки	Коагулограма, глюкоза, печінкові проби	Планування моніторингу, пояснення значення кожного аналізу
13. Роль фармацевта	Підтримка стану серцево-судинного балансу	Підтримка відновлення когнітивних і судинних функцій	Освітня, координаційна та контрольна функція у

			міждисциплінарній команді
--	--	--	---------------------------

Проблема коморбідності передбачає необхідність одночасного контролю декількох клінічних векторів: стану коронарного кровотоку, рівня артеріального тиску, ефективності антиангінальної терапії та метаболічної стабільності пацієнта.

У пацієнтів із хронічною ішемією міокарда відзначаються зниження сократності серцевого м'яза, порушення коронарного резерву та схильність до епізодів гіперперфузії. Фармацевтичний супровід у цьому випадку передбачає детальний аналіз лікарських інтервенцій, які можуть або зменшувати ішемічний стрес, або, навпаки, погіршувати кровопостачання за рахунок взаємодій чи надмірного впливу на гемодинаміку. Мельдоній у кардіологічній практиці використовується як засіб, що оптимізує енергетичний баланс клітин, що особливо суттєво в умовах гіпоксії. Важливим є те, що такі метаболічні засоби не впливають безпосередньо на частоту серцевих скорочень або артеріальний тиск, а тому їх супровід потребує інших критеріїв оцінки ефективності та безпеки. Саме подібний напрям досліджував G. I. Nечаeva [33], що демонструє релевантність метаболічного підходу для пацієнтів зі зниженим коронарним резервом.

Фармацевтичний супровід передбачає також оцінку прихильності до терапії, що є особливо складним завданням у коморбідних пацієнтів, де кількість препаратів може бути значною. Множинні схеми лікування спричиняють ризик зниження комплаєнсу, а тому фармацевт має застосовувати індивідуальні стратегії для підвищення регулярності прийому засобів, включно з освітніми втручаннями, аналізом розкладу прийому, оцінкою можливості спрощення терапії.

Коморбідність часто включає ожиріння, цукровий діабет, гіпертензію та дисліпідемію, що формує особливо напружений гормонально-метаболічний фон, який необхідно враховувати при доборі терапії.

Мельдоній демонструє потенціал у пацієнтів із метаболічними порушеннями, що відображено у роботі О. Kikhtyak [21], а фармацевтична опіка при таких станах потребує ретельної перевірки взаємодій антиангінальних, антигіпертензивних та гіпоглікемічних засобів.

Коморбідні стани нерідко супроводжуються хронічною системною запальною відповіддю, яка впливає на судинну стінку, гемодинаміку та реактивність міокарда. Фармацевтичний супровід передбачає не лише добір препаратів, але і моніторинг реакцій організму, що можуть змінюватися залежно від фону запалення або рівня оксидативного стресу.

Дослідження цитопротекторних властивостей метаболічних модуляторів у таких умовах поглиблюють можливості фармацевтичної опіки, оскільки дозволяють оцінити їх вплив на адаптацію до ішемічного навантаження. У цьому напрямі особливо цікавими є результати О. V. Alpidovskaya [8], які відображають вплив препарату на цитокінову відповідь під час фізичного навантаження.

Важливо пам'ятати, що коморбідність змінює характер перебігу серцево-судинних захворювань, ускладнюючи як прогноз, так і підхід до фармацевтичної опіки. Наприклад, у пацієнтів із поєднанням гіпертензії та ішемічної хвороби серця часто формується змішаний тип ішемії, що робить оцінку клінічного стану більш складною та потребує комплексної терапії. Фармацевтичний супровід не обмежується контролем дозування — він включає оцінку клінічних ознак, лабораторних показників, факторів ризику, можливих лікарських взаємодій. Мельдоній у таких умовах може розглядатися як засіб підтримки клітинної енергетики, що підвищує толерантність до ішемічних епізодів, що підтверджували дослідники на кшталт V. Larina [23], які аналізували його метаболічні властивості в умовах мультиморбідності.

Таблиця 1.2.

**Фармацевтичні стратегії, алгоритми та засоби супроводу
коморбідних пацієнтів із серцево-судинними та цереброваскулярними
порушеннями в сучасній практиці**

Напрямок супроводу	Фармацевтичні дії	Клінічний ефект / Очікуваний результат	Необхідні засоби та інструменти
1. Оцінка медикаментозного профілю	Аналіз рецептурних і безрецептурних препаратів, виявлення дублювання терапії	Зменшення ризику поліпрагмазії та побічних реакцій	Фармакотерапевтичні карти, електронні системи перевірки взаємодій
2. Скринінг взаємодій	Перевірка антикоагулянтів, антиагрегантів, гіпотензивних і ноотропних засобів	Запобігання фармакокінетичному й фармакодинамічному конфлікту	Бази взаємодій, клінічні протоколи
3. Контроль антитромботичної терапії	Моніторинг доз варфарину, нових антикоагулянтів та антиагрегантів	Зменшення ризику кровотеч, збереження ефективності профілактики інсульту	Коагулограма, МНІ-контроль, консультації з лікарем
4. Підтримка терапії АГ та ІХС	Корекція режимів прийому антигіпертензивних та антиангінальних засобів	Стабілізація гемодинаміки, попередження інсульту	Домашній АТ-контроль, фармацевтичний моніторинг
5. Супровід відновлення мозкового кровообігу	Пояснення режимів застосування вазоактивних і нейропротекторних препаратів	Покращення когнітивних функцій, зменшення ішемічного дефіциту	Нейропсихологічні тести, календар-нагадування
6. Моніторинг прихильності	Контроль виконання схем, індивідуальні консультації	Підвищення стабільності терапевтичних результатів	Pill-box системи, blister-плани, мобільні нагадування
7. Поліпшення лікарської безпеки	Навчання щодо розпізнавання побічних реакцій серцево-судинної та цереброваскулярної терапії	Зниження частоти ускладнень	Освітні пам'ятки, інструкції з самооцінки симптомів
8. Метаболічний супровід	Оцінка потреб у метаболічних модуляторах (включно з препаратами енергетичного профілю)	Стимуляція відновлення клітинного енергетичного балансу	Лабораторний контроль (глюкоза, ліпіди), оцінка фізичної толерантності

9. Рациональний вибір лікарської форми	Підбір форм, що оптимальні при когнітивному дефіциті або дисфагії	Підвищення зручності та точності прийому	Розчинні форми, краплі, капсули з модифікованим вивільненням
10. Співпраця з лікарями	Повідомлення про проблеми з терапією, участь у корекції схем лікування	Забезпечення безперервності та сумісності терапії	Електронні медичні системи, телемедичний супровід
11. Розробка індивідуальних фармацевтичних планів	Створення персоналізованої карти лікування	Підвищення прогнозованості та стабільності результатів	Індивідуальні фармацевтичні паспорти
12. Контроль способу життя	Консультації щодо дієти, активності, водного режиму	Зниження серцево-судинного та цереброваскулярного ризику	Освітні матеріали, чек-листи
13. Підтримка пацієнтів похилого віку	Адаптація схем, уникнення складних режимів	Зменшення ризику помилок у прийомі	Великошрифтові інструкції, спрощені схеми
14. Нейро-кардіометаболічна інтеграція	Пояснення ролі препаратів, що впливають одночасно на серце та мозок	Оптимізація загального стану пацієнта	Системні протоколи супроводу

У пацієнтів зі серцево-судинною коморбідністю нерідко спостерігаються порушення мікроциркуляції, що впливають на доставку кисню та субстратів до тканин. Це відображається на ефективності антиангінальних засобів і потребує врахування додаткових патофізіологічних факторів під час фармацевтичного супроводу. З огляду на це, препарати метаболічної дії привертають увагу тим, що вони сприяють стабілізації клітинного потенціалу й можуть впливати на рівень лактату та інші маркери ішемічного стресу.

Відомо, що мельдоній зменшує накопичення токсичних метаболітів жирних кислот, що є корисним при ішемічних станах. На цей аспект звертали увагу такі автори, як S. V. Kotov [14], які вивчали вплив препарату у гострому ішемічному періоді. Коморбідні стани передбачають наявність декількох хронічних патологій, які накладаються одна на одну й створюють складний для управління патофізіологічний контекст. У фармацевтичній опіці це означає, що рішення щодо будь-якої групи препаратів мають враховувати потенційний

вплив на інші системи організму та ризик ускладнень. Наприклад, пацієнти з ішемічною хворобою серця та ожирінням часто мають інсулінорезистентність, що змінює реакцію на медикаментозну терапію. Мельдоній у таких випадках розглядається не як ізольований засіб, а як частина комплексної підтримки метаболічного балансу, що корисно при підвищеному навантаженні на серцево-судинну систему. На це вказує досвід клінічних спостережень, описаний Т. М. Solomenchuk [39], де аналізували якість життя пацієнтів із гіпертензією на фоні метаболічних порушень.

Подальше розгортання фармацевтичної опіки включає детальний аналіз ризиків, пов'язаних із взаємодіями лікарських засобів. Для пацієнтів, які отримують антиагреганти, статини, антигіпертензивні препарати та інші засоби, важливо уникати комбінацій, що можуть збільшити ризик побічних реакцій.

Мельдоній у цьому контексті має низьку ймовірність фармакокінетичних взаємодій, однак все ж вимагає моніторингу з боку фармацевта, особливо у людей похилого віку або тих, хто має порушення функції нирок. Досвід застосування препарату при серцево-судинних захворюваннях детально описано у роботах О. S. Nuhlina [19], що підкреслює значення індивідуального підходу до кожного пацієнта та важливість фармацевтичної оцінки терапевтичної схеми.

Фармацевтичний супровід пацієнтів з ішемічними ураженнями мозкового кровообігу охоплює тривалий комплексний процес оцінки фармакотерапевтичних потреб, постійного моніторингу ефективності лікування, запобігання взаємодіям лікарських засобів і корекції медикаментозних схем з урахуванням прогресування цереброваскулярної патології та супутніх порушень метаболізму.

Ішемічні порушення мозкового кровообігу формують стійкі зміни перфузії тканин, що підвищує потребу у препаратах з нейропротекторною і метаболічною дією, а також у чіткому контролі дози антиагрегантів, антикоагулянтів і гіполіпідемічних засобів. З огляду на поліпрогмазію в таких

пацієнтів, роль фармацевта полягає в оцінці безпеки фармакотерапії, зменшенні ризику побічних реакцій і попередженні неконтрольованого використання лікарських засобів. У цьому контексті інформація про метаболічні коректори демонструє значну кількість даних, що пояснюють механізми їх дії на рівні клітинної енергетики, і такі висновки підтверджуються роботами А. Гринблатта [15], у яких зазначено потенціал метаболічних модуляторів у зменшенні тканинної гіпоксії, що має значення для церебральної перфузії. Фармацевтичний супровід у подібних випадках передбачає індивідуалізацію терапії з урахуванням параметрів функціонування серцево-судинної системи, рівня артеріального тиску та лабораторних показників окисно-відновного статусу.

Під час фармацевтичного супроводу необхідно враховувати наявність у пацієнтів коморбідних метаболічних станів, зокрема гіпоксичних і гепатобіліарних розладів, що можуть впливати на фармакокінетику препаратів, які застосовуються при ішемічних ураженнях мозку. Метаболічна підтримка дає змогу оптимізувати постачання енергії нейронам, що особливо актуально при хронічній ішемії та когнітивному зниженні, яке часто супроводжує судинні порушення.

Фармацевт повинен оцінювати сумісність антигіпертензивних, гіполіпідемічних, антиагрегантних засобів із препаратами метаболічної дії, контролюючи потенційне підсилення або ослаблення ефектів.

Дані клінічних спостережень підтверджують можливість покращення загального метаболічного стану в пацієнтів з органічними ураженнями кори мозку, і в цьому контексті дослідження І. Гайворонської [2] демонструють роль енерготропних засобів у нормалізації клітинних процесів, що має значення для відновлення церебральної тканини. Такий підхід підсилює ефективність комплексної терапії ішемічних розладів і дозволяє підвищити толерантність пацієнтів до навантажень.

Контроль фармакотерапії при ішемічних порушеннях мозкового кровообігу включає виявлення факторів ризику фармакорезистентності, що

пов'язано з особливостями системної гемодинаміки, оксидативного стресу та дисфункції ендотелію.

У таких пацієнтів часто спостерігається виснаження антиоксидантного потенціалу, що зумовлює потребу в призначенні препаратів з метаболічною дією, спрямованих на стабілізацію клітинних мембран і нормалізацію доставки кисню. Фармацевт аналізує можливі лікарські взаємодії, особливо між антитромботичними засобами та препаратами, що здатні модулювати судинну реактивність. У практичних рекомендаціях щодо фармацевтичного супроводу враховано дослідження О. Псарьової [1], яка обґрунтовує зв'язок між системами оксиду та прооксидантів у пацієнтів зі змішаними порушеннями кровообігу, що дає змогу сформулювати коректні підходи до лікування ішемічних станів. Це створює підґрунтя для системного моніторингу лабораторних маркерів, що застосовується під час терапії цереброваскулярних уражень.

Пацієнтам із хронічними ішемічними порушеннями мозкового кровообігу часто призначають комбіновану терапію, яка включає антиагреганти, статини, вазоактивні препарати, нейропротектори й метаболічні засоби. Комплексність лікування вимагає від фармацевта оцінки можливих побічних ефектів, зокрема порушень ШКТ, коливань артеріального тиску та гепатотоксичності.

У періоди загострень ішемічної симптоматики фармацевтичний супровід передбачає додаткові консультації щодо режиму приймання ліків, своєчасного корегування дозувань і взаємодії зі супутньою антикоагулянтною терапією.

Ряд клінічних даних показує, що використання метаболічних коректорів може зменшувати вираженість церебрастенічного синдрому, а результати Л. Соломенчук [39] демонструють позитивну динаміку якості життя при застосуванні метаболічних засобів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що має значення і для групи хворих із цереброваскулярними порушеннями. Це

формує раціональні алгоритми супроводу таких пацієнтів у фармацевтичній практиці.

Своєчасна корекція медикаментозних схем базується на оцінці фармакодинаміки препаратів, які застосовуються для покращення мозкової перфузії, з урахуванням особливостей перебігу ішемічної хвороби та динаміки когнітивних порушень. У багатьох випадках пацієнти з ішемічними ураженнями демонструють знижену здатність до дотримання терапії, що потребує активної участі фармацевта у навчанні правильного приймання ліків. Фармацевтичний супровід включає регулярне оновлення інформації щодо тривалості терапії, ризиків самостійної відміни антиагрегантів або вазоактивних засобів. Наявні дані М. Домашенка [13] засвідчують ефективність застосування метаболічних препаратів у хронічних цереброваскулярних розладах як підтримувальної терапії, що підтверджує доцільність включення таких засобів до довготривалих схем. Таким чином, цей підхід сприяє стабілізації неврологічного статусу та зменшенню ризику прогресування порушень.

Фармацевтична практика щодо пацієнтів з ішемічними ураженнями мозкового кровообігу передбачає постійний аналіз отримуваних препаратів з позиції доказовості та клінічної доречності їх використання. Особливу увагу приділяють оцінці ризиків взаємодії між антикоагулянтами прямої дії й метаболічними модуляторами, що потребує перевірки лабораторних показників згортання.

Пацієнти часто мають коморбідні стани, що підсилюють ефекти судинної дисфункції, зокрема цукровий діабет, атеросклероз, хронічну ниркову недостатність. У дослідженні І. Топчія [41] підтверджено позитивний вплив метаболічних засобів у пацієнтів з діабетичними ускладненнями, що дозволяє адаптувати фармацевтичний супровід для груп з підвищеним ризиком цереброваскулярних інцидентів. Даний підхід підсилює здатність до стабілізації перфузійних механізмів головного мозку.

Оцінка лікарських форм, їх біодоступності та еквівалентності є частиною фармацевтичного супроводу пацієнтів з ішемічними порушеннями мозкового кровообігу, оскільки саме від цих параметрів залежить здатність препарату досягати терапевтичних концентрацій у мозковій тканині. Дослідження пов'язане з аналізом *in vitro* та їх відповідністю стандартам якості дозволяє перевірити стабільність препаратів у реальних умовах використання. У роботі С. Висича [5] наведено результати щодо еквівалентності лікарських форм метаболічних засобів, що підтверджує необхідність контролю фармакотехнологічних характеристик. Це допомагає фармацевтам у виборі найбільш оптимальної форми препарату для застосування у пацієнтів із різним рівнем тяжкості ішемічних порушень. Такий підхід забезпечує належну концентрацію лікарської речовини в організмі та сприяє покращенню клінічного результату.

У пацієнтів з ішемічним інсультом у гострому періоді особлива увага приділяється безпеці препаратів, які додаються до стандартної терапії, оскільки перфузійні механізми нестабільні, а будь-яка додаткова фармакологічна дія повинна бути ретельно зважена.

Фармацевти здійснюють моніторинг сумісності препаратів, які спрямовані на зменшення вазоспазму, нормалізацію мікроциркуляції та запобігання вторинному пошкодженню нейронів.

Дослідження С. Котова [14] демонструє ефективність метаболічної підтримки у гострий період ішемічного інсульту, що підтверджує раціональність включення відповідних препаратів у супровід таких пацієнтів. У цьому контексті фармацевтичний супровід забезпечує перевірку дозування та корекцію залежно від клінічного стану. Такий комплекс заходів спрямований на зменшення повторного ризику ішемії.

Системний підхід до фармацевтичного супроводу передбачає взаємодію з лікарем-неврологом, контролювання медикаментозного навантаження та визначення оптимальної схеми лікування відповідно до клінічних протоколів. Пацієнти з ішемічними порушеннями мозкового кровообігу часто потребують

тривалої терапії статинами, антиагрегантами та вазоактивними препаратами, що вимагає ретельного дотримання режиму приймання.

Фармацевт забезпечує інформаційну підтримку щодо можливих побічних реакцій і допомагає пацієнтам уникати самолікування. Робота М. Лепініш [24] демонструє незвичні фармакокінетичні властивості деяких метаболічних засобів, що підкреслює необхідність враховувати індивідуальні параметри елімінації під час формування терапевтичних схем. Це сприяє підвищенню безпеки фармакотерапії пацієнтів із судинними порушеннями.

Раціональний фармацевтичний супровід пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями передбачає формування персоналізованих рекомендацій щодо тривалості приймання призначених лікарських засобів, оцінку прихильності до лікування та визначення факторів, що впливають на ефективність терапії. У пацієнтів похилого віку додаткову увагу приділяють когнітивним труднощам, які ускладнюють регулярний прийом ліків, що вимагає застосування індивідуальних інструкцій. У ряді робіт розглядається можливість метаболічної підтримки з метою покращення нейрональної стійкості, і дані В. Ларіної [23] пояснюють метаболічно орієнтований механізм дії таких засобів у мультикоморбідних хворих. У межах фармацевтичного супроводу це дозволяє адаптувати терапію під конкретні потреби пацієнта. Таким чином створюється стабільний режим приймання препаратів.

1.2. Вплив коморбідності на призначення та терапевтичну ефективність мельдонію

Коморбідність змінює підхід до вибору дозування мельдонію через вплив на клітинні механізми окиснення та енергетичного забезпечення, а також через порушення органної перфузії, які можуть підсилювати або послаблювати дію препарату залежно від вихідного стану пацієнта. У хворих із поєднанням ішемічної хвороби серця та гастроентерологічних порушень

реакція на терапію має інший характер, адже відтворюваність фармакокінетики змінюється через вплив ферментативних коливань шлунково-кишкового тракту, що описує В. Дрозд [3], і така особливість потребує корекції схеми застосування з урахуванням рівня метаболічної відповіді. Тканинне насичення киснем при подібних комбінаціях патологій нерівномірне, що підсилює потребу в поступовому титруванні дози, оскільки різкі зміни у швидкості метаболізму препарату здатні викликати небажані реакції. Порушення кислотно-лужного стану, яке може виникати у контексті супутніх захворювань, також формує додатковий вплив на переносимість. Застосування препарату при такій коморбідності вимагає оцінки стабільності гемодинаміки, оскільки мельдоній здатен модулювати системний судинний тонус.

Порушення функції печінки та підвищена інсулінорезистентність спостерігаються у значної частини пацієнтів, яким призначають метаболічну терапію, тому оцінка фармакокінетичних параметрів стає необхідною частиною клінічного рішення. У дослідженні S. Meher [26] показано, що зміна метаболічних шляхів при порушеннях вуглеводного обміну здатна впливати на тривалість циркуляції препарату, а це означає, що доза має бути підібрана відповідно до метаболічної толерантності. Зростання рівня ліпідного навантаження на клітини створює умови для затримки частини фармакологічно активних речовин, тому пацієнти з ожирінням і цукровим діабетом реагують на мельдоній інакше, ніж метаболічно стабільні хворі. Більш повільне вивільнення препарату з тканинних депо може давати подовжений терапевтичний ефект, однак супроводжуватися ймовірністю накопичення. Коморбідні ендокринні порушення формують змінені профілі кліренсу, які необхідно враховувати при корекції інтервалів приймання.

Серцево-судинні захворювання є найчастішим фоном, на якому застосовують метаболічні модифікатори, тому вплив коморбідності на дозування у таких пацієнтів є особливо значущим. Гемодинамічні коливання, властиві пацієнтам з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією,

часто супроводжуються зменшенням толерантності до стандартних доз, а клінічні спостереження Н. Ronamarczuk [37] свідчать, що комбінована серцево-судинна патологія знижує поріг чутливості до метаболічних впливів. Вибір стартової дози тісно пов'язаний з рівнем напруження міокарда та швидкістю відновлення енергетичних резервів. За наявності гіпертрофії лівого шлуночка або вираженої діастолічної дисфункції можливе зниження добового навантаження, щоб уникнути небажаних гемодинамічних реакцій. Зміни у ритмі провідності та наявність супутніх електролітних порушень теж впливають на схему застосування.

Одним із факторів, що визначає варіативність дії препарату, є інфекційне навантаження, яке здатне взаємодіяти з судинною реактивністю й опосередковано змінювати інтенсивність метаболічного ефекту. Робота D. Hughes [18] демонструє, що у станах системної запальної відповіді навіть стандартні дози можуть викликати непередбачувані зміни у тканинному кровоплині. Гострі респіраторні інфекції потенційно зменшують клітинну чутливість до метаболічних коректорів, адже цитокіновий дисбаланс створює тимчасові бар'єри для реалізації їх цитопротекторних ефектів. Тому при загостренні інфекційного процесу рекомендовано знижувати дозу та збільшувати інтервали застосування. Також необхідно контролювати можливе посилення дії супутніх препаратів унаслідок змін судинної проникності (табл. 1.3).

Таблиця 1.3.

Коморбідні стани, що впливають на дозування мельдонію та його фармакокінетичний профіль

Коморбідний стан	Можливі зміни фармакокінетики мельдонію	Фактори, що впливають на призначення	Фармацевтичні рекомендації
Артеріальна гіпертензія (АГ)	Прискорена або уповільнена тканинна перфузія	Лабільність АТ, супутня терапія β-	Корекція початкових доз, моніторинг АТ,

	впливає на швидкість розподілу препарату; варіабельність концентрації у плазмі	блокаторами та інгібіторами АПФ	уникнення комбінацій з вазодилаторами без контролю
Ішемічна хвороба серця (ІХС)	Зміщена потреба міокарда у глюкозному метаболізмі; можливе швидше включення препарату в енергетичні цикли	Частота нападів стенокардії, наявність серцевої недостатності	Узгодження доз з антиангінальною терапією; оцінка толерантності до навантаження
Хронічна серцева недостатність	Порушення кровотоку знижує швидкість доставки препарату до тканин; можливе накопичення	Ступінь декомпенсації, набряковий синдром	Повільне титрування, контроль ваги, оцінка ризику затримки рідини
Цереброваскулярні порушення (ішемія мозку)	Підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра може змінювати надходження препарату в ЦНС	Наявність когнітивного дефіциту, стадія постінсультної реабілітації	Вибір схем з урахуванням нейрометаболічного навантаження, наголос на тривалому прийомі
Цукровий діабет 1/2 типу	Знижена чутливість тканин до інсуліну змінює енергетичний баланс і реакцію на препарат	Важкість діабетичної ангіопатії, рівень HbA1c	Оцінка функції нирок, корекція доз за глікемічним профілем
Дисліпідемія	Конкуренція між шляхами ліпідного та глюкозного метаболізму підсилює ефект препарату	Комбінація з гіполіпідемічною терапією	Уникнення комбінацій з високими дозами статинів без контролю печінкових ферментів
Хронічний пієлонефрит, ниркова дисфункція	Уповільнений кліренс → накопичення активної речовини	Рівень креатиніну, кліренс за формулою CKD-EPI	Зменшення добових доз, подовження інтервалів між прийомами
Гепатичні порушення, стеатогепатоз	Зниження активності ферментних систем → зміна біотрансформації препарату	Показники АЛТ, АСТ, стеатоз ≥ 2 ступеня	Обережність при тривалому застосуванні, уникнення гепатотоксичних комбінацій
Хронічні респіраторні захворювання (ХОЗЛ)	Гіпоксія тканин прискорює перехід на анаеробний метаболізм →	Ступінь бронхообструкції, частота загострень	Оцінка сатурації, адаптація доз при загостренні ХОЗЛ

	підсилення ефекту препарату		
Ожиріння та метаболічний синдром	Збільшений обсяг розподілу → потенційне зниження ефективної концентрації	Індекс маси тіла, рівень лептину та інсуліну	Корекція доз залежно від маси тіла, оцінка супутньої терапії
Подагра, гіперурикемія	Зміна кислотно-основного стану може впливати на виділення препарату	Частота нападів, рівень сечової кислоти	Контроль водного режиму, уникнення нефротоксичних комбінацій
Нейродегенеративні стани	Підвищена чутливість нервової тканини до енергетичних стимуляторів	Моторний та когнітивний статус	Повільне титрування, акцент на стабільному режимі прийому

Вагомим аспектом індивідуалізації терапії є гепаторенальний статус пацієнта, оскільки саме він визначає, наскільки довго препарат циркулює в організмі та в якій формі присутній у біологічних середовищах. Дані А. Temerdashev [40] свідчать, що навіть у продуктів тваринного походження можливо виявити сліди препарату при відповідних лабораторних методах, а це побічно підтверджує здатність речовини до накопичення при порушенні метаболічних шляхів. У пацієнтів із нефропатіями кліренс препарату сповільнюється, тому зрощення дози можливе лише за умови стабільних показників клубочкової фільтрації. Гепатичні дисфункції також змінюють період напіввиведення, а тому у таких хворих використовується менша добова доза. Підхід до терапії значною мірою визначається співвідношенням між кліренсом і фармакодинамічним ефектом.

Неврологічні порушення характеризуються зниженим енергетичним потенціалом нейронів, тому мельдоній у цій категорії хворих застосовують із обережністю, щоб уникнути надмірного збільшення метаболічного навантаження. У дослідженні R. Cordiner [12] описано зміни реактивності нейронів під впливом препарату, що демонструє необхідність зниження дози у пацієнтів із судинними когнітивними порушеннями. Коморбідні неврологічні стани часто супроводжуються змінами мозкової перфузії, тому надмірне

стимулювання клітинного метаболізму може підсилити симптоми. Поступове титрування забезпечує адаптацію тканин до препарату. Додаткову роль відіграє контроль супутньої терапії, що включає антикоагулянти чи вазоактивні засоби.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю динаміка терапевтичної відповіді залежить від ступеня ретенції метаболітів, а тому стандартні схеми введення неприйнятні. Робота P. Kintz [22] демонструє здатність препарату до фіксації в тканинах і біологічних субстратах, що підтверджує необхідність зниження дози у пацієнтів зі зниженим кліренсом. У ретенційних станах сповільнюється виведення активних метаболітів, що при стандартному дозуванні здатне викликати небажані ефекти. Ниркова функція визначає інтенсивність метаболічної відповіді, а тому контроль показників азотистого обміну є обов'язковим. Корекція інтервалів введення зменшує ризики накопичення препарату.

Цукровий діабет другого типу створює умови для зміни відповіді на метаболічні препарати, оскільки глікемічні коливання визначають активність транспортних систем клітин та швидкість відновлення енергетичних запасів. У роботі О. Kikhtyak [21] показано, що у пацієнтів із діабетичними ускладненнями реакція на препарат залежить від ступеня ураження мікросудин. Коморбідні метаболічні розлади знижують передбачуваність результатів лікування. У багатьох випадках необхідна комбінація з іншими препаратами, що оптимізують периферичний кровообіг, але така комбінація потребує корекції дози мельдонію. Поступова адаптація дозволяє уникати різких змін у метаболічних потоках.

Комбінована кардіологічна патологія, яка включає стенокардію напруги та супутні гастроентерологічні порушення, створює додаткові ризики для стандартних схем терапії. У дослідженні О. Nuhlina [19] показано, що взаємодія між станом травної системи та коронарною перфузією визначає оптимальну чутливість до метаболічної підтримки. Пацієнти з подібною коморбідністю демонструють значну варіабельність у переносимості, що потребує гнучкого підходу до дозування. Надмірне навантаження може

викликати негативну динаміку симптомів. Врахування стану слизової оболонки травного тракту дозволяє зменшити ризики небажаних реакцій.

Цитокінова дестабілізація, властива пацієнтам із системними запальними процесами, може змінювати інтенсивність дії препарату. У роботі О. Alpidovskaya [8] показано зв'язок між рівнем цитокінів і реакцією на метаболічні коректори під час фізичних навантажень.

Пацієнти, що мають коморбідний ревматологічний чи імунний компонент, особливо чутливі до флуктуацій дози. Застосування стандартних схем у таких випадках здатне спричинити небажані зміни у системній запальній відповіді. Зниження добового навантаження сприяє більш передбачуваній терапевтичній динаміці.

Порушення окисно-відновних процесів при хронічних серцево-судинних станах мають значний вплив на метаболізм препарату. У дослідженні М. Larina [23] наведено дані щодо метаболічної орієнтації препарату у мультикоморбідних хворих, де терапевтичний ефект виражений нерівномірно. У таких пацієнтів оптимальна дія досягається лише при адаптованому розподілі дози протягом доби. Надмірне навантаження може знижувати ефективність через взаємодію з метаболічними шляхами. Адаптація схеми застосування забезпечує стабільнішу відповідь.

Стан мікроциркуляції та рівень ендотеліальної дисфункції є визначальними для прогнозування реакції на терапію. У роботі G. Nechaeva [33] показано зміну ефективності препарату при інфаркті міокарда, що демонструє важливість аналізу мікросудинного компонента (табл.1.4).

Таблиця 1.4.

**Вплив коморбідності на терапевтичну ефективність мельдонію,
клінічні результати та фармацевтичні інтервенції**

Клінічний аспект коморбідності	Як змінюється терапевтичний ефект мельдонію	Механізми зниження або посилення ефекту	Фармацевтичні інтервенції та заходи корекції
-----------------------------------	--	---	--

Поєднання ІХС та ЦВП (цереброваскулярних порушень)	Ефект посилюється у пацієнтів із високим рівнем мітохондріальної недостатності	Зростання потреби у глюкозному метаболізмі мозку й серця	Координація доз з антиагрегантами, моніторинг когнітивних функцій
Серцева недостатність + діабет	Уповільнена динаміка клінічного полегшення	Інсулінорезистентність уповільнює перехід на альтернативні енергетичні механізми	Комбінування з цукрознижувальною терапією, індивідуальний підбір доз
АГ + ХОЗЛ	Підсилений ефект через гіпоксичну стимуляцію анаеробного метаболізму	Тканинна гіпоксія → підвищена залежність від глюкози	Контроль сатурації, пояснення про ризику гіпотензії
ІХС + ожиріння	Зниження ефективності стандартних доз	Збільшений об'єм розподілу, гормональна дисрегуляція	Підвищення дози з обережністю, корекція супутньої терапії
Постінсультний стан + когнітивний дефіцит	Поступове покращення, прояв ефекту через 2–4 тижні	Уповільнення нейрометаболічних реакцій	Простий режим дозування, blister-плани, фармацевтичний контроль
Діабет + нефропатія	Подовжена дія, ризик накопичення	Ослаблення ниркового кліренсу	Моніторинг функції нирок, зменшення добової дози
Гіперліпідемія + ІХС	Підсилений метаболічний ефект	Високе навантаження на мітохондрії, посилення потреби в глюкозі	Узгодження прийому з гіполіпідемічними засобами
Гепатичні порушення + метаболічний синдром	Можливе посилення або зниження ефекту залежно від стадії	Порушення біотрансформації, зміна синтезу ферментів	Зменшення інтенсивності терапії, оцінка АЛТ/АСТ
Поліпрагмазія при коморбідності	Ризики взаємодій змінюють ефективність препарату	Конкуренція за ферментні системи, зміна абсорбції	Фармацевтичний аудит препаратів, оптимізація схеми
Нейро-кардіо метаболічні порушення	Варіабельність реакції, залежність від індивідуальних резервів	Дисфункція мітохондрій у нервовій і серцевій тканині	Персоналізований підбір доз і тривалості курсу
Коморбідність похилого віку	Зниження швидкості настання ефекту	Вікове зменшення метаболічних і	Спрощені схеми, зменшення доз, часті консультації

		компенсаторних можливостей	
Порушення мікроциркуляції	Підсилення ефекту при наявності ішемії	Посилення потреби клітин у глюкозі	Комбінація з вазоактивними препаратами

Варіабельність у швидкості відновлення тканинної перфузії формує різну потребу у дозуванні. Пацієнти з ураженням дрібних судин потребують менш агресивної схеми лікування. Такий підхід запобігає небажаним реакціям, що можуть виникати при надмірному стимулюванні енергетичних процесів.

Коморбідні стани, що включають ожиріння, метаболічний синдром та подагру, формують змінене метаболічне середовище, у якому дія препарату виражена нерівномірно. Дані М. Vatsuba [44] демонструють здатність препарату до зменшення метаболічних навантажень, але ефект залежить від ступеня порушення пуринового обміну. У таких хворих дозування коригують із урахуванням активності сечової кислоти. Порушення жирового метаболізму також впливає на абсорбцію препарату. Більш дробовий режим прийому зменшує ризики коливань концентрації.

Клінічні особливості реакції на препарат у спортсменів відрізняються від пацієнтів із коморбідністю, однак застосування даних цієї групи може допомагати у розумінні фармакокінетичних механізмів у складних клінічних випадках. Робота А. Rușcaș [29] описує вплив препарату на адаптацію до навантажень, що частково відтворюється і в пацієнтів із серцево-судинними та метаболічними порушеннями. Коморбідність робить навантаження менш передбачуваними. Тому дози для пацієнтів значно нижчі, ніж для здорових осіб із підвищеною фізичною активністю. Зменшення інтенсивності терапії забезпечує кращу переносимість. Порушення біодоступності препарату при тривалому прийомі можуть виникати через зміни у функціонуванні кишкової стінки та мікробіоти. У дослідженні S. Visych [5] наведено дані про еквівалентність різних лікарських форм, що підтверджує варіабельність абсорбції у коморбідних хворих. Вибір форми препарату може визначати швидкість появи терапевтичного ефекту. Розподіл у тканинах також

відрізняється залежно від стану пацієнта. Контроль якості лікарських форм дозволяє уникати непередбачуваних змін у концентрації.

У пацієнтів зі зниженим рівнем фізичної активності зміна м'язового метаболізму впливає на здатність препарату відновлювати енергетичні процеси. Дослідження Н. Greenblatt [15] демонструє зміну реакції організму залежно від інтенсивності навантажень, що частково пояснює відмінності ефектів у пацієнтів із серцево-судинною патологією. У малорухомих пацієнтів дія препарату розгортається повільніше. Корекція дози дозволяє адаптувати терапію до рівня метаболічної потреби. Дотримання режиму прийому є критичним для стабільної динаміки.

Зміна терапевтичної ефективності мельдонію при поєднаних соматичних і метаболічних порушеннях демонструє багатфакторний характер, у якому метаболічні потреби організму, реактивність системи мікроциркуляції та рівень клітинної оксигенації формують підґрунтя для різної чутливості до фармакологічної дії препарату. При складних комбінаціях судинних і ендокринних розладів реакція на стандартну дозу може істотно змінюватися, що зумовлено поглибленням енергетичного дефіциту та зміною напрямку метаболічних потоків.

Н. Ponamarczuk у своїх аналізах підкреслює, що дія мельдонію при мультикоморбідності частіше проявляється через адаптацію клітин до зменшення навантаження на β -окиснення, і ця адаптація має іншу швидкість у пацієнтів із хронічними метаболічними змінами [37].

За умов поєданого порушення функцій серцево-судинної та опорно-рухової системи, які впливають на перфузію, терапевтичний ефект залежить від того, наскільки організм здатний компенсувати дефіцит енергетичного підживлення. Параметри гемодинаміки при цьому стають основою прогнозування того, як швидко препарат покаже клінічний результат. Тому стартовий вплив мельдонію у складних клінічних випадках варіює залежно від рівня метаболічної стабільності.

У пацієнтів із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту результат фармакотерапії може змінюватися через вплив панкреатичної дисфункції на метаболічні потреби та ступінь доступності енергетичних субстратів. L. Vabinets відзначає, що поєднання хронічного панкреатиту зі стабільною ішемічною хворобою серця змінює засвоєння нутрієнтів і підвищує чутливість до метаболічного коригування, що позначається на реакції на терапію мельдонієм [4]. У таких умовах клітинний енергетичний обмін переносить частину навантаження з ліпідних шляхів на альтернативні механізми, а мельдоній, блокуючи транспортування довголанцюгових жирних кислот, дозволяє клітинам адаптуватися до менш енергозатратного метаболічного режиму. Проте при зниженому ферментативному потенціалі підшлункової залози, який впливає на обсяг доступної глюкози, ефективність терапії може змінюватися за рахунок обмеженої кількості субстратів для анаеробного окиснення. Відповідь таких хворих на стандартні дози препарату завжди різниться залежно від глибини ураження травної системи. Тому клінічна динаміка потребує ретельного контролю, особливо при тривалому застосуванні препарату.

Елементом зміни терапевтичної ефективності є індивідуальні варіації фармакокінетики, зокрема швидкість розподілу препарату у тканинах, що може коливатися залежно від метаболічного стану. P. Kintz у контексті фармакологічної діагностики демонструє, що вміст мельдонію в біологічних середовищах різко змінюється залежно від того, наскільки глибоко порушена здатність тканин до поглинання та перерозподілу субстратів енергетичного обміну [22].

За цих умов частина препарату може затримуватися у міжклітинному просторі, зменшуючи швидкість досягнення терапевтичної концентрації. Крім того, у пацієнтів із вираженими метаболічними порушеннями реакція на препарат демонструє статистично вище коливання, зумовлене різницею в гідратації тканин та стані внутрішньоклітинних органел. Усе це впливає на тривалість клінічного ефекту, яка може бути коротшою або довшою залежно

від супутнього соматичного фону. Оцінюючи такі зміни, лікар має враховувати неоднорідність фармакодинамічних реакцій.

У складних клінічних варіантах, коли метаболічні відхилення включають зниження чутливості до інсуліну, реакція на мельдоній значною мірою залежить від балансу між глікозним і ліпідним метаболізмом.

Н. Greenblatt підкреслює у своїх роботах, що мельдоній у подібних випадках може діяти неоднозначно, адже зміна енергетичних потоків від жирних кислот до глюкози має різний ефект у пацієнтів із метаболічним синдромом та нормоглікемією [15].

Така варіативність створює передумови для появи неоднорідних клінічних відповідей, де у частини хворих відзначається швидке покращення толерантності до фізичного навантаження, а в інших — уповільнений терапевтичний результат. Це формує підхід до терапії, у якому ключову роль відіграє ступінь компенсації діабетичних змін. Клінічні спостереження також демонструють, що ефективність мельдонію у пацієнтів з інсулінорезистентністю підсилюється при комбінуванні з протизапальними методами впливу, які зменшують оксидативний стрес. Тому метаболічна перебудова під впливом препарату відбувається не лінійно, а з урахуванням загального гормонального фону.

У пацієнтів з ураженнями ниркової системи ефективність мельдонію може демонструвати інтенсивні відхилення, оскільки нефропатії змінюють кліренс препарату та рівень його плазмового накопичення. L. D. Rusu зазначає, що варіабельність концентрацій у біологічних рідинах пов'язана з різною швидкістю виведення препарату та зміною кислотно-основного стану організму [9].

При порушеній клубочковій фільтрації змінюється співвідношення активної та зв'язаної фракцій препарату, і це зменшує прогнозованість терапевтичної дії. У деяких випадках відзначається відстрочений початок клінічного ефекту, що узгоджується з порушеною швидкістю метаболічних перетворень. З огляду на це, у таких хворих необхідно проводити тривалу

титрацію дозування, щоб уникнути небажаних змін гемодинаміки. У свою чергу, уповільнення метаболічних реакцій у нирках часто супроводжується підсиленням оксидативного навантаження, що створює умови для ще глибших коливань у реакції на терапію.

При діабетичній нефропатії особливу роль відіграє стан мікроциркуляторного русла, оскільки порушена перфузія тканин знижує швидкість надходження препарату в клітини. І. Торчії демонструє, що при подібних коморбідних станах мельдоній може показувати змінену клінічну динаміку через перерозподіл кровотоку та метаболічний дисбаланс [41]. У таких пацієнтів відзначаються періоди поглибленої гіпоксії, під час яких терапевтичний ефект проявляється повільніше, ніж у хворих без порушень ниркового кровотоку. Модульований вплив препарату на клітинний енергетичний обмін у цих випадках залежить від глибини ураження ниркової паренхіми. Крім того, діабетична мікроангіопатія створює додатковий бар'єр для повноцінного включення препарату в метаболічні процеси. Комплекс цих факторів часто зумовлює потребу у подовженому курсі лікування.

Хронічні гепатичні порушення змінюють прояв терапевтичної дії мельдонію через вплив на ферментні механізми метаболізму препарату. І. Гайворонська у своїй роботі щодо неверифікованих гепатитів показує, що ефективність метаболічної терапії у хворих зі стеатозом залежить від стану ензимних систем та рівня ліпідної інфільтрації [2].

Порушені механізми енергетичного забезпечення гепатоцитів створюють умови, за яких препарат демонструє нерівномірний терапевтичний профіль. Відзначається зниження швидкості метаболічної адаптації, що уповільнює клінічну відповідь.

Нестабільність ліпідного гомеостазу визначає характер перебудови енергетичних потоків, які залучаються під впливом терапії. Таким чином, формування терапевтичного ефекту у гепатичних хворих залежить не лише від дози, а й від динаміки біохімічних змін.

У серцево-судинних пацієнтів із супутніми гастроєзофагеальними порушеннями дія мельдонію також може бути модифікованою через складність регуляції метаболічних процесів у клітинах міокарда та слизової оболонки стравоходу. V. Drozd у своїх даних щодо пацієнтів зі стенокардією напруги та ГЕРХ демонструє зміну реакції на препарат через порушення нервової та м'язової регуляції кровопостачання, що впливає на тривалість ефекту [3]. Порушення тонусу стравоходу супроводжується зміною вагусної регуляції серця, і це здатне змінювати результативність метаболічної корекції. У таких випадках мельдоній допомагає зменшити навантаження на кардіоміоцити, проте ефективність залежить від ступеня координації між серцевою та стравохідною регуляцією. Оскільки обидві системи мають тісний фізіологічний зв'язок, зміни мотильності можуть впливати на серцевий енергетичний баланс.

При гострих порушеннях мозкового кровообігу реакція на мельдоній формується залежно від глибини ішемічного ураження тканин. S. Kotov у своїх клінічних спостереженнях зазначає, що препарат демонструє різну терапевтичну результативність залежно від обсягу ішемічної ділянки та інтенсивності постішемічних процесів [14].

Оксидативний стрес у таких випадках не лише обмежує можливість клітин до метаболічної перебудови, але й визначає тривалість дії препарату. При великому обсязі ураження енергетичний дефіцит настільки глибокий, що навіть зміщення метаболічних потоків у бік глюкозного використання відбувається повільно. Це пояснює періоди нестійкої реакції на терапію та відстрочене покращення загального стану. У пацієнтів з обмеженими ішемічними ділянками реакція, навпаки, може бути швидкою та стабільною.

1.3. Особливості фармакокінетики та фармакодинаміки мельдонію у пацієнтів.

Фармакокінетика та фармакодинаміка мельдонію у пацієнтів формуються під впливом кількох системних процесів, що визначають швидкість абсорбції, характер розподілу у тканинах і динаміку біотрансформації препарату, особливо за умов зміненої реактивності організму.

Модель надходження діючої речовини в системний кровотік залежить від ступеня насичення транспортних механізмів та активності ферментних систем, які по-різному реагують на метаболічне навантаження. Н. Ronamarczuk підкреслює, що мельдоній у пацієнтів із виразними змінами клітинного метаболізму демонструє нелінійність фармакодинамічних реакцій, оскільки порушення рівноваги між аеробними та анаеробними шляхами енергозабезпечення змінює чутливість тканин до препарату [37].

Це проявляється у варіаціях тривалості дії та інтенсивності клінічної відповіді, які формуються залежно від обсягу функціональних резервів організму та стану мікроциркуляторного русла.

У пацієнтів з поліорганными метаболічними змінами реакція на мельдоній зумовлена зміщенням енергетичних потоків у бік глюкозного окиснення, і ця адаптація може перебігати з різною швидкістю. Таким чином, початковий фармакологічний ефект визначається взаємодією декількох фізіологічних механізмів.

При захворюваннях травної системи фармакокінетичний профіль препарату зазнає модифікацій, зумовлених порушеннями абсорбції та змінами кислотності, які регулюють стабільність препарату в шлунково-кишковому тракті. L. Vabinets у своїх дослідженнях демонструє, що пацієнти з хронічними ураженнями підшлункової залози по-різному реагують на стандартні дози мельдонію через зміну ферментативного забезпечення та концентрації доступних субстратів енергетичного обміну [4].

У таких умовах швидкість абсорбції може знижуватися, а початок фармакодинамічної дії відкладатися, що робить терапевтичний процес менш прогнозованим. Зменшення секреції травних ферментів впливає на перетворення харчових компонентів, які визначають рівень глюкозного підживлення, а мельдоній, знижуючи інтенсивність β -окиснення, формує нову структуру енергетичних витрат. Вплив цих чинників часто призводить до неоднорідності клінічної реакції. Зміна біодоступності препарату стає основою для корекції дозування та спостереження у динаміці.

Особливу роль відіграють зміни у тканинній перфузії, які регулюють швидкість розподілу препарату між органами й системами. Р. Kintz підтверджує, що кількість мельдонію в біологічних середовищах суттєво варіює залежно від інтенсивності кровотоку, ступеня гідратації та можливих порушень судинної проникності [22]. За умов зниженого венозного повернення препарат розподіляється нерівномірно, що затримує час досягнення терапевтичної концентрації. Порушення реологічних властивостей крові змінює характер фармакодинамічної відповіді, оскільки обмежується доставка кисню до тканин, які залежать від стабільного енергетичного забезпечення. Це пояснює, чому частина пацієнтів демонструє підсилену реакцію, а інші — сповільнену, навіть за однакових доз. Наявність судинної дисфункції виступає критичним чинником модифікації дії препарату. У таких випадках оцінювання ефективності вимагає поетапного лабораторного контролю.

Модифікація фармакодинамічних властивостей мельдонію при ендокринних порушеннях демонструє вплив гормональної регуляції на енергетичний обмін. Н. Greenblatt показує, що зміни у чутливості до інсуліну та порушення вуглеводного метаболізму визначають особливості дії метаболічних модуляторів, які спрямовують клітини на більш економічний спосіб енергетичного забезпечення [15].

При гіперглікемії і підвищеному рівні інсулінорезистентності клітини змінюють відповідь на препарат через порушення глюкозного транспорту.

Мельдоній у таких умовах сприяє переходу на альтернативні енергетичні механізми, але результат залежить від швидкості гормональної адаптації (рис.1.5).



Рисунок 1.5. Особливості фармакокінетики та фармакодинаміки мельдонію у пацієнтів

Вплив інсулінорезистентності формує передумови для появи варіативності у клінічних реакціях, де частина пацієнтів демонструє покращення толерантності до навантаження, тоді як інші — мінімальну динаміку. Гормональний дисбаланс змінює фармакокінетичні параметри препарату. Ці особливості слід враховувати під час тривалого застосування.

У пацієнтів із порушеннями ниркової функції фармакокінетика мельдонію істотно змінюється через зменшення швидкості виведення препарату та накопичення його метаболітів. І. Торчії демонструє, що у хворих на діабетичну нефропатію знижується швидкість кліренсу, змінюється структура метаболізму і зростає ризик накопичення активної речовини в організмі [41]. Такі зміни спричиняють варіативність клінічної дії та подовжують період напрацювання терапевтичного ефекту. Зменшення клубочкової фільтрації змінює співвідношення між зв'язаною та вільною фракціями препарату, що впливає на його взаємодію з клітинними рецепторами. При зниженому кліренсі препарат може діяти довше, але менш передбачувано. Порушення кислотно-основної рівноваги також впливають на швидкість проходження препарату через клітинні мембрани. Це змінює його фармакодинамічний профіль.

Гепатичні порушення змінюють характер дії мельдонію, оскільки печінка бере участь у переробці препаратів і визначає швидкість їхньої біотрансформації. І. Гайворонська у своїх роботах демонструє, що стеатогепатоз та інші гепатичні відхилення знижують активність ферментних систем, які регулюють швидкість перетворення препарату [2].

У таких умовах зростає тривалість перебування активної речовини в організмі, що впливає на концентрацію та клінічний ефект. Порушення ліпідного обміну у гепатоцитах змінює реакцію на терапію, оскільки зникає рівномірність переходу між енергетичними шляхами. При прогресуванні стеатозу клітини витрачають більше енергії на підтримання базових функцій, що уповільнює адаптацію до блокади транспорту жирних кислот. Це робить терапію менш стабільною. Вплив цих змін стає особливо відчутним при тривалих курсах лікування.

У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями фармакодинаміка препарату проявляється через вплив на міокардіальний метаболізм та регуляцію клітинної енергетики. V. Drozd показує, що у хворих зі стенокардією напруги та супутніми гастроезофагеальними порушеннями реакція на

мельдоній залежить від координації між серцевою та вегетативною регуляцією [3]. Порушення моторики стравоходу змінює активність вагусного нерва, що може впливати на тривалість дії препарату. Міокардіальні клітини у таких умовах демонструють різну швидкість переходу на глюкозний метаболізм. Це визначає тривалість клінічного ефекту. У разі нестабільної стенокардії зниження навантаження на міокард формує сприятливу умову для застосування мельдонію. Проте реакція залежить від початкового стану коронарного кровотоку.

Порушення мозкового кровопостачання змінюють фармакокінетичний профіль мельдонію через інакший шлях проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. S. Kotov демонструє, що при ішемічних процесах проникнення препарату у нервову тканину залежить від ступеня ушкодження мікроциркуляції та рівня постішемічного набряку [14]. Зниження бар'єрної функції дозволяє активній речовині швидше проникати до уражених ділянок. Проте неоднорідність проникності створює ситуацію нерівномірного розподілу. Це визначає фармакодинамічний ефект. У разі незначних ішемічних уражень дія препарату проявляється швидше, тоді як при великих вогнищах реакція уповільнюється. Модифікація ефекту також залежить від рівня оксидативного стресу. Терапевтичний вплив формується у складних умовах нестабільності клітинної функції. Зміни у метаболізмі міокарда при інфаркті також впливають на реакцію на препарат. G. Nechaeva підкреслює, що у пацієнтів після інфаркту швидкість клітинної адаптації до зменшення β -окиснення залежить від глибини ураження і стану реперфузійних механізмів [33].

Порушені клітини демонструють різний рівень чутливості до метаболічної корекції. Мельдоній у таких випадках впливає на стабілізацію енергетичного обміну, але ефект може бути відтермінованим. Відновлення тканинного кровотоку формує умови для більш ефективного розподілу препарату. Проте реакція залежить від стану постінфарктної ремоделювання. Це створює передумови для неоднорідності терапевтичних результатів.

Порушення у пацієнтів із багатокomпонентною коморбідністю формують окрему модель зміни фармакологічної реакції. V. Larina демонструє, що при мультисистемних ураженнях препарат діє через декілька метаболічних ланок, які змінюються залежно від рівня клітинної резистентності до стресу [23]. У таких умовах організм реагує неоднорідно. Метаболічна адаптація порушується через нестійкість ферментативних систем. Клітини переходять на інші енергетичні стратегії. Це змінює кінетичні показники препарату. У разі глибокої коморбідності ефективність залежить від здатності організму компенсувати енергетичні витрати.

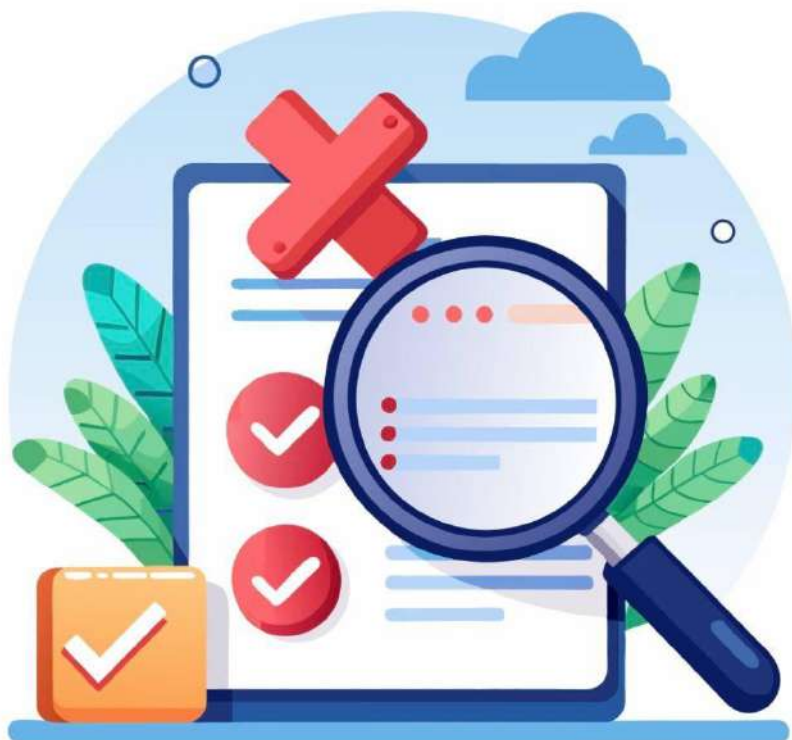
Порушення регуляції імунної системи також впливають на реакцію організму. O. Alpidovskaia демонструє, що мельдоній змінює рівень цитокінів при фізичному навантаженні, що впливає на швидкість клітинної адаптації [8]. У пацієнтів зі зміненим імунним статусом препарат діє через інші механізми.

Цитокінове середовище модифікує інтенсивність метаболічних реакцій. Це визначає індивідуальність клінічної відповіді. Дисбаланс прозапальних факторів створює додаткове навантаження на клітини. Таким чином, фармакодинаміка змінюється залежно від загального імунного стану.

Висновок до розділу 1: згідно аналізу наукової літератури засвідчує, що коморбідні стани значно погіршують перебіг серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань та потребує окремого підходу до фармакотерапії. Встановлено, що фармацевтична опіка коморбідних пацієнтів має вагоме значення для забезпечення раціонального та безпечного застосування, корекції дозування, контролю застосування лікарських засобів у коморбідних пацієнтів.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Вибір матеріалу дослідження.



1. Місто Київ
2. Час проведення: зима-осінь
3. Рік 2026
4. Кількість опитаних фармацевтів: 40
5. Об'єкт: мельдоній
6. Предмет дослідження: фармацевтична опіка коморбідних станів у пацієнтів при застосуванні мельдонію
7. Метод реалізації : конфіденційне опитування (у Google-формі)

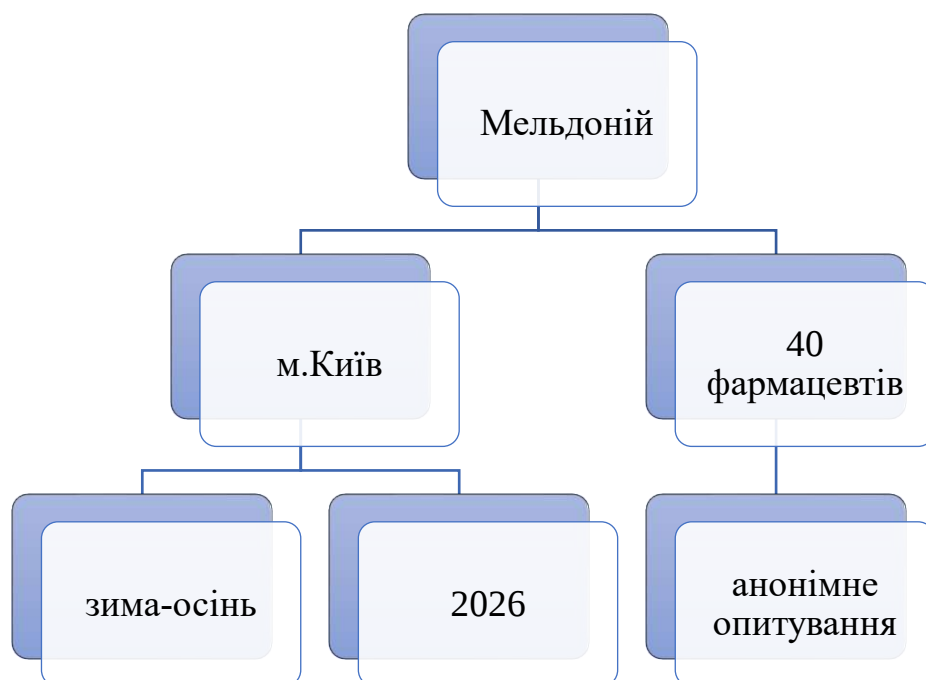


Рисунок 2.6. Етапи проведення анкетування щодо мельдонію
Систематизовані дані отримані з анкетування використані з метою
удосконалення випускної роботи.

2.2. Вибір методів дослідження.



Створене анкетування, яке проводилося для фармацевтичних співробітників представлено у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Анкета для фармацевтів щодо мельдонію

1. Пацієнти якої вікової категорії найчастіше зветраються до аптеки з проханням придбати мельдоній?	• Дорослого віку • Похилого віку • Старечого віку
2. Чи запитуєте Ви про наявність супутніх захворювань перед відпуском мельдонію?	• Так • Ні
3. Якщо відповідь «так», які супутні захворювання мають пацієнти що звертаються?	• Хронічні захворювання нирок • Ішемічна хвороба серця • Артеріальна гіпертензія • Хронічне захворювання печінки
4. Чи потрібно зменшувати дозування мельдонію у пацієнтів із хронічним захворюванням нирок?	• Так • Ні
5. Чи потрібно зменшувати дозування мельдонію у пацієнтів при хронічному захворюванні печінки з	• Так • Ні

порушенням функції її провідності?	
6. Чи надаєте Ви фармацевтичну консультацію щодо правильного прийому мельдонію?	• Прийом у першій половині дня • Прийом у другій половині дня • Прийом протягом дня
7. Чи попереджаєте Ви пацієнтів про можливі побічні реакції при застосуванні мельдонію?	• Так • Ні
8. Чи інформуєте Ви пацієнтів про те, через який час після початку прийому мельдонію можна очікувати ефект?	• 1-2 тижні • 5-6 тижнів • 3-4 місяці
9. Чи інформуєте Ви пацієнтів про те, що мельдоній не належить до препаратів першої лінії терапії?	• Так • Ні
10. Чи вважаєте Ви фармацевтичну опіку обов'язковою для коморбідних пацієнтів, які отримують мельдоній?	• Так • Ні

В даному анкетуванні не було складних питань, що продемонстрували результат понад 100%.

Висновок до розділу 2.1: Проведене дослідження надало можливість узагальнити отримані дані та з'ясувати важливість фармацевтичної опіки при застосуванні мельдонію у пацієнтів із коморбідністю. Створене анкетування дало змогу оцінити рівень обізнаності фармацевтичних працівників щодо особливості застосування мельдонію, доцільності урахування супутніх станів, необхідності корекції дозування та значення фармацевтичної рекомендації пацієнтам.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Опитування фармацевтів щодо застосування мельдонію у коморбідних пацієнтів.

За результатами анкетування фармацевтичних співробітників було встановлено, що найчастіше за придбанням мельдонію звертаються люди похилого віку – 52%, дорослого віку – 32% та старечого віку – 16%. Зображено на рисунку

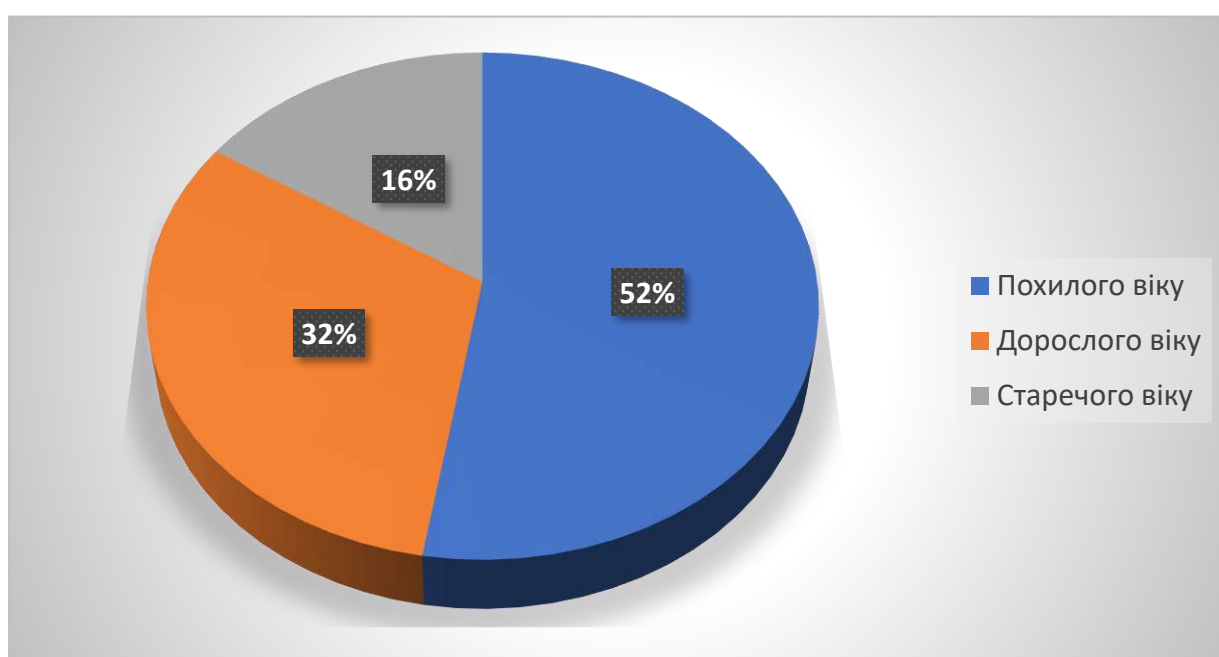


Рисунок 3.7. Результати опитування фармацевтів щодо звернення пацієнтів за віковою категорією.

Відповідно до результатів опитування було з'ясовано чи уточнюють респонденти про наявність супутніх захворювань. Більшість фармацевтів, а це

87% зазначили що уточнюють дану інформацію.

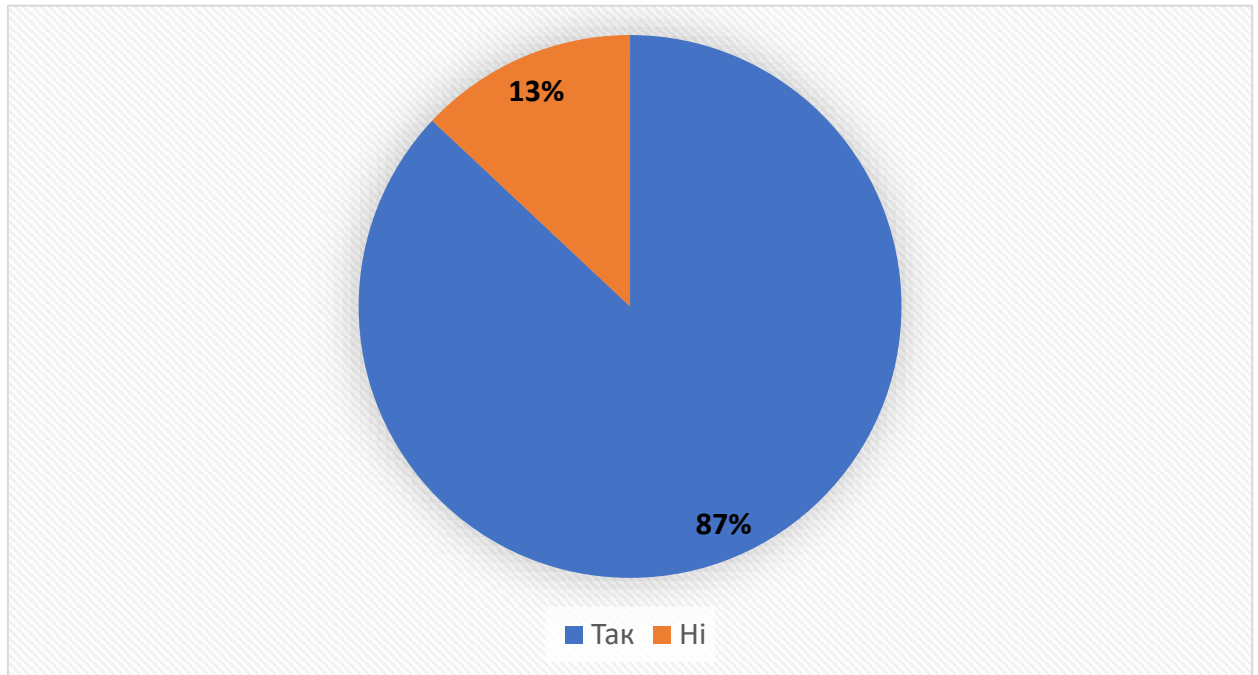


Рисунок 3.8. Результати дослідження щодо уточнення супутніх захворювань.

Супутніми станами при зверненні були:

- Артеріальна гіпертензія
- Хронічні захворювання нирок
- Хронічні захворювання печінки з порушенням функції її провідності
- Ішемічна хвороба серця

Зображено на рисунку 3.9.

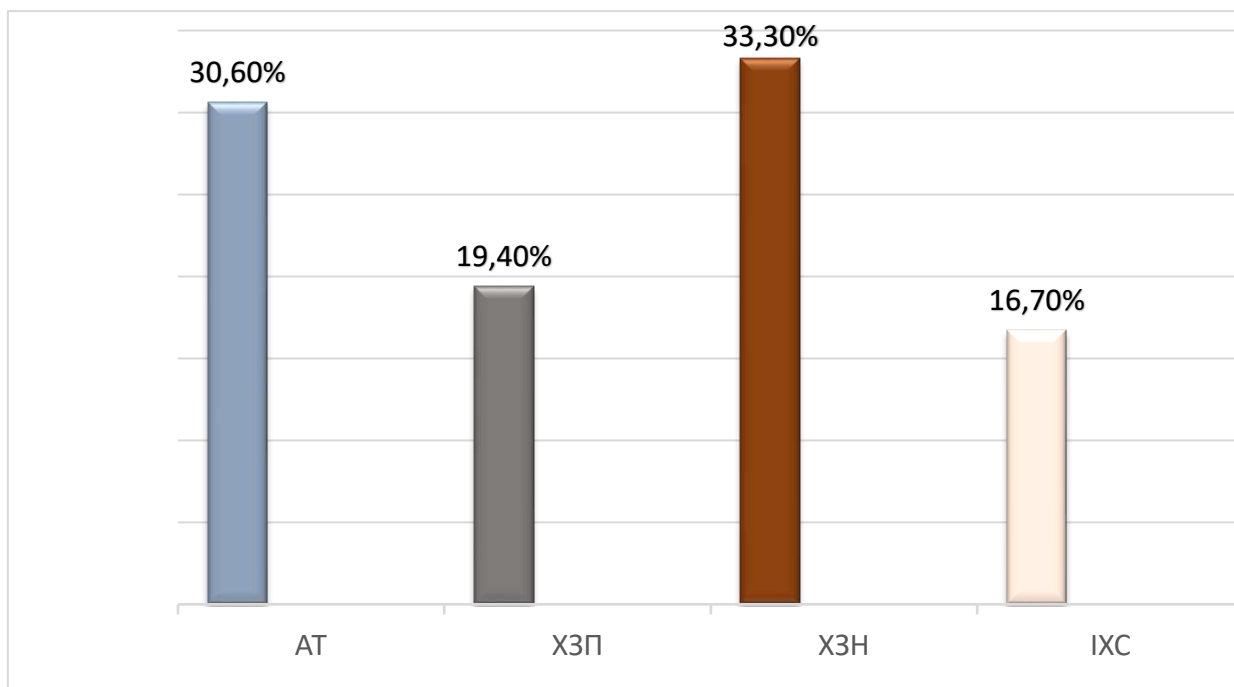


Рисунок 3.9. Результати дослідження щодо супутніх станів пацієнтів при зверненні.

Примітка: АТ-Артеріальна гіпертензія, ХЗП-Хронічне захворювання печінки, ХЗН – Хронічне захворювання нирок, ІХС – Ішемічна хвороба серця.

Дослідження серед фармацевтів дозволило оцінити рівень знань щодо рекомендацій зниження дозування мельдонію при ХЗП та ХЗН. Було встановлено, що 100% зазначили необхідність зменшення дозування мельдонію при хронічному захворюванні нирок, проте при хронічному захворюванні печінки тільки 95% опитаних зазначили про зниження дозування.

Дивись на рисунку 3.10 та 3.11.



Рисунок 3.10. Результати анкетування щодо доцільності зниження дозування мельдонію при ХЗН.

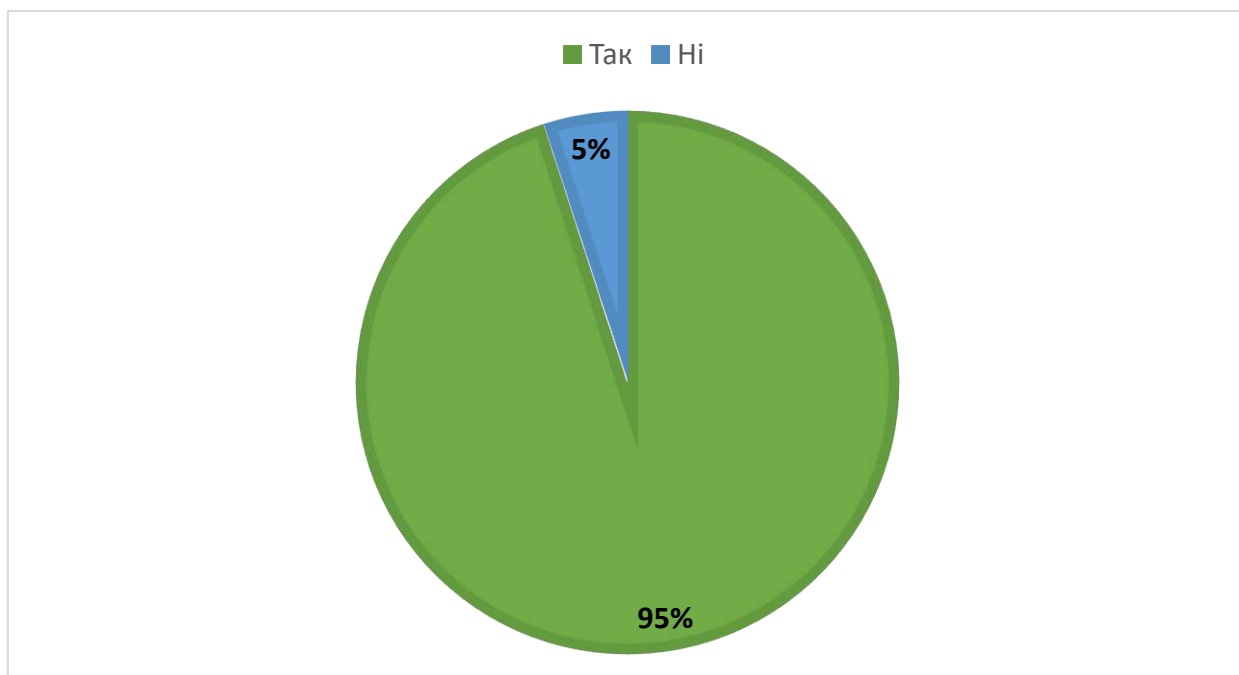


Рисунок 3.11. Результати анкетування щодо доцільності зниження дозування мельдонію при ХЗП.

Дослідження анкетування дало змогу оцінити, чи інформують фармацевти про рекомендований час прийому мельдонію протягом доби. 79% фармацевтів рекомендують прийом у першій половині дня, 16% - протягом дня, 5,3% - друга половина дня.

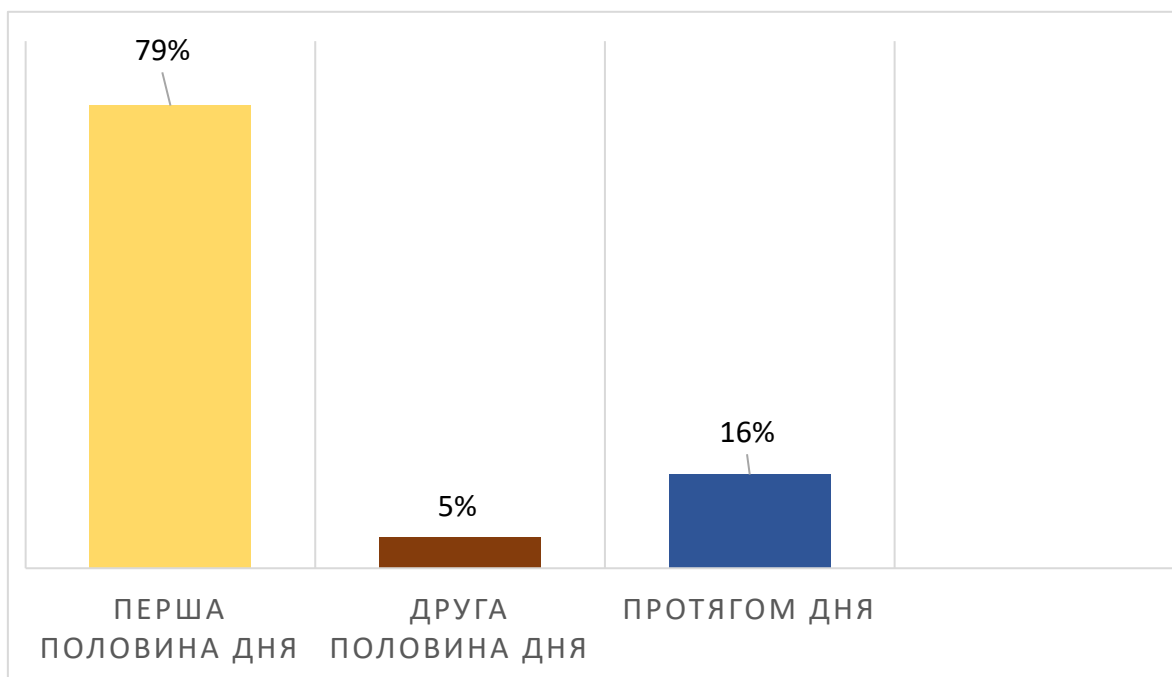


Рисунок 3.12. Результати дослідження щодо рекомендованого часу прийому.

За даними анкетування 84% опитаних респодентів повідомляють про небажані реакції мельдонію, однак 16% утримуються від надання повної інформації використання мельдонію.

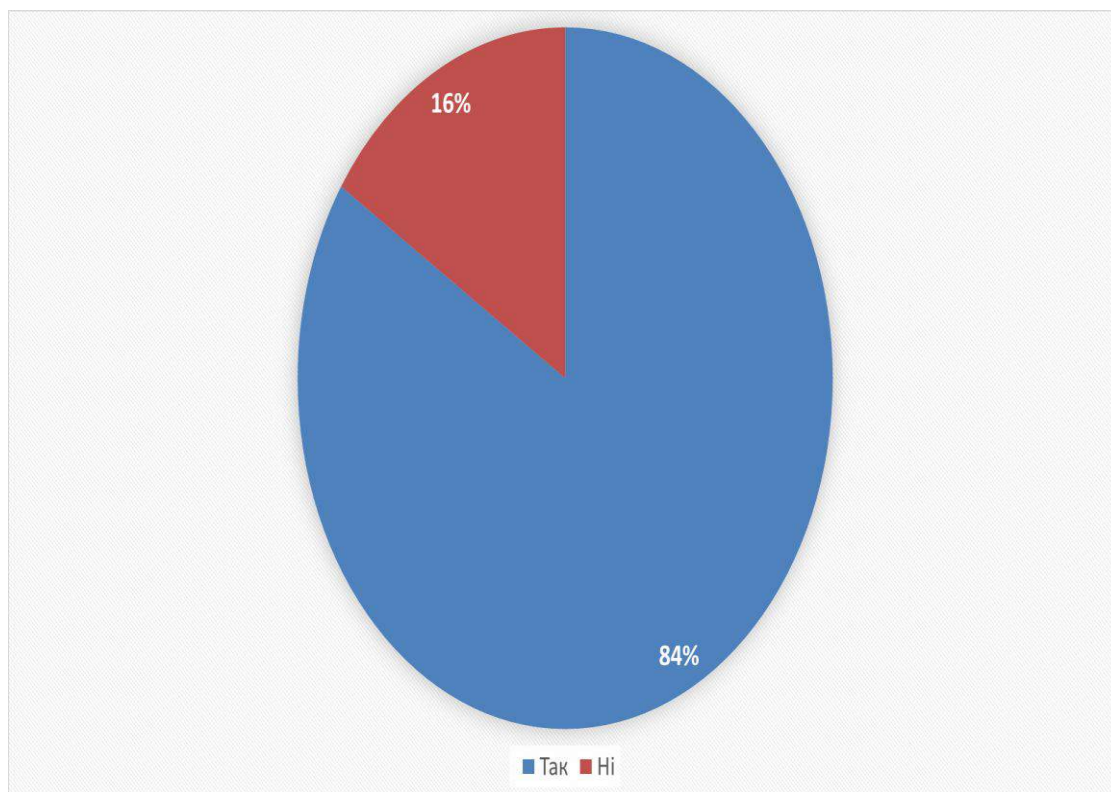


Рисунок 3.13. Результати дослідження щодо консультування про небажані реакції мельдонію.

Анкетування дало змогу оцінити рівень інформування пацієнтів щодо часу настання ефекту при застосуванні мельдонію. Було встановлено, що 68,4% опитаних зазначають про настання ефекту через 1-2 тижні, 23,7% - через 5-6 тижнів, а 7,9% - вказали термін 3-4 місяці.

Дивись на рисунок 3.14.

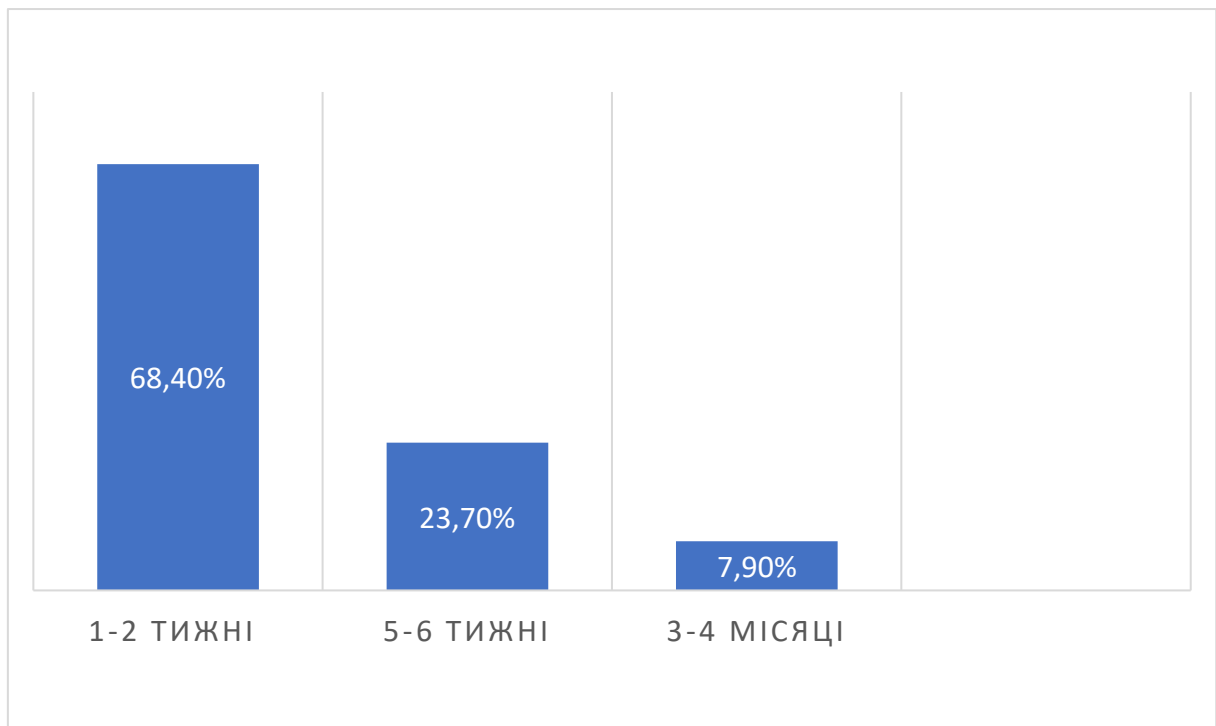


Рисунок 3.14. Результати дослідження щодо часу появи очікуваного ефекту при застосуванні мельдонію.

Примітка: Терапевтичний ефект мельдонію розвивається через 4-6 тижнів, проте перші клінічні прояви відзначаються через 1-2 тижні.

Результати анкетування дали змогу оцінити, чи повідомляють фармацевтичні співробітники про те, що мельдоній не є першою лінією терапії, а також чи вважають фармацевтичну опіку мельдою обов'язковою у пацієнтів з коморбідними станами. Було встановлено, що 92% фармацевтів повідомляють про те що мельдоній не являється першою лінією терапії, проте 8% утримується від даного наголошування. Також було встановлено, що 97% опитаних вважають потрібною фармацевтичну опіку у пацієнтів з супутніми захворюваннями.

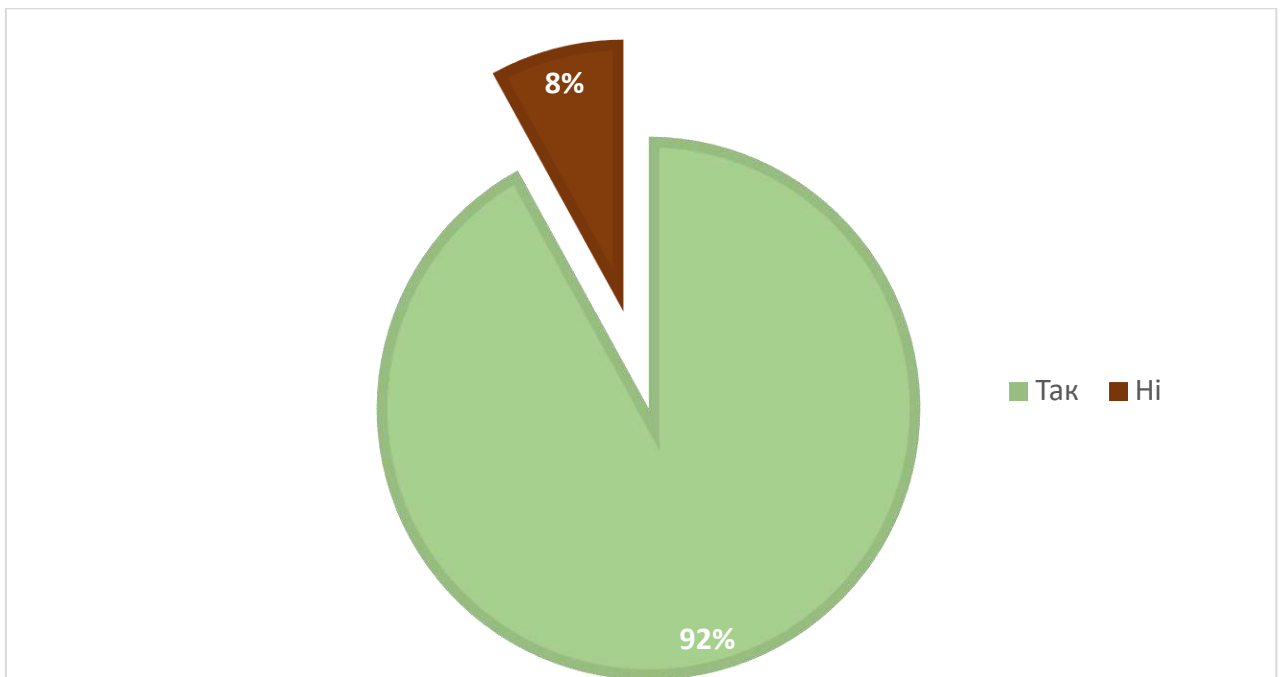


Рисунок 3.14. Результати дослідження щодо інформування пацієнтів, що мельдоній не належить до першої лінії терапії.

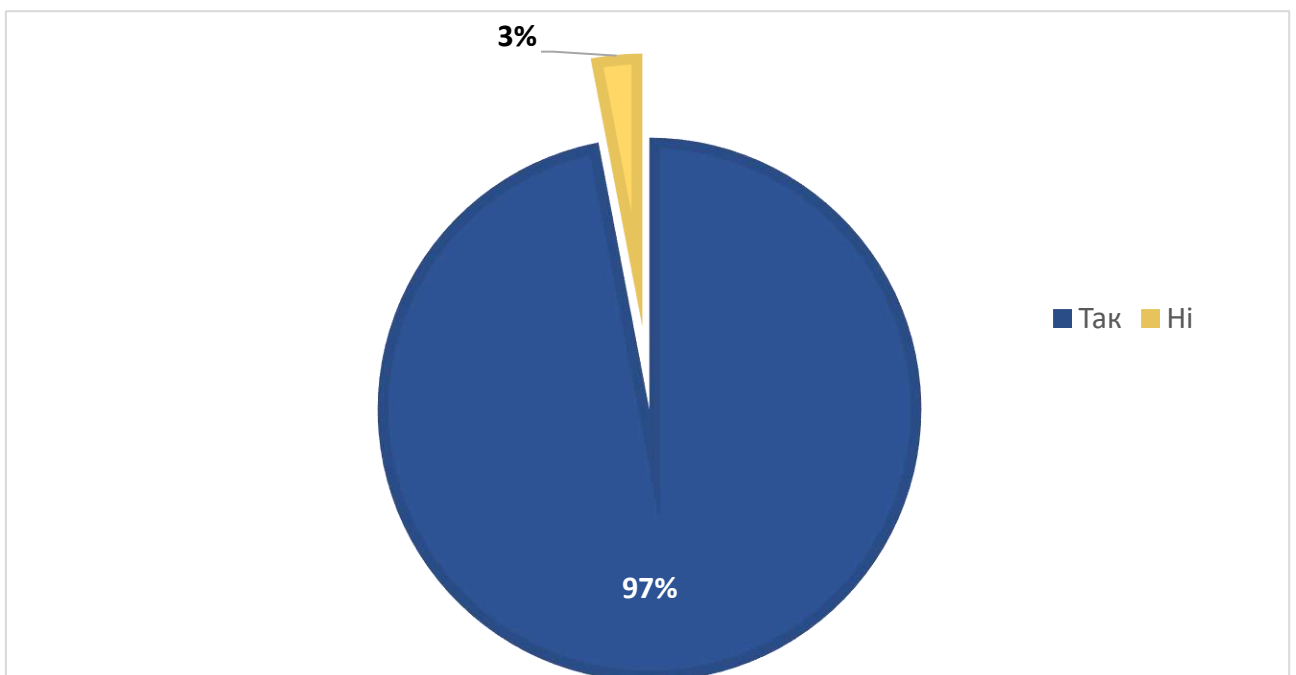


Рисунок 3.15. Результати дослідження щодо важливості фармацевтичної опіки у пацієнтів з коморбідними станами.

Висновки

1. Проаналізовано основні аспекти раціонального застосування мельдонію у пацієнтів із коморбідними станами, зокрема необхідність врахування супутніх серцево-судинних захворювань , хронічних захворювань нирок та печінки з порушення функції провідності.
2. Встановлено, що 97% фармацевтів вважають фармацевтичну опіку важливою для пацієнтів із коморбідними станами, оскільки ця категорія пацієнтів потребує індивідуального підходу та критерій до лікування.

Практичні рекомендації

1. На підставі анкетування, слід урахувати доцільність фармацевтичного консультування з особливою увагою повідомляти пацієнтів про те, що клінічний ефект препарату очікується через 1-2 тижні від початку застосування, що сприятиме підвищенню прихильності до лікування та запобіганню предчасному припиненні терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bellman, V. (2024). Unlocking the potential of meldonium: From performance enhancement to therapeutic insights. *Psychoactives*, 3(2), 235–247. <https://doi.org/10.3390/psychoactives3020015>
2. Bezrukov, V., Sykalo, N., Kuprash, L., & Panteleymonova, T. (2022). Treatment optimization of the age-related cardiovascular and neurological pathology using known metabolic, cytoprotective, vasodilatory action substances. Review. *Ageing and Longevity*, 3(4), 114-129. <https://doi.org/10.47855/jal9020-2022-4-1>
3. Bien-Möller, S., Weidemeier, M. E., Radke, J., Baldauf, J., Engeli, S., Tzvetkov, M. V., & Schroeder, H. W. S. (2025). Case report of three patients with end-stage recurrent glioblastoma treated with meldonium. *BJC reports*, 3(1), 29. <https://doi.org/10.1038/s44276-025-00124-7>
4. Bilousova, N. A. (2024). Первинна профілактика ішемічної хвороби серця в структурі надання фармацевтичної допомоги: Функціональне наповнення ролей фармацевта. *Фармацевтичний часопис*, 3, 42–52. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.3.14862>
5. Bjørndal, B., Tungland, S. L., Bohov, P., Sydnes, M. O., Dankel, S. N., Madsen, L., & Berge, R. K. (2024). Meldonium-induced steatosis is associated with increased delta 6 desaturation and reduced elongation of n-6 polyunsaturated fatty acids. *Liver research (Beijing, China)*, 8(3), 152–164. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2024.09.001>

6. Chetruș, O. (2022). Personalized approach to cytoprotective treatment in ischemic heart disease. *Moldovan Journal of Health Sciences*, 30(4), 16–21. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.4.03>
7. Chetruș, O. (2023). Cytoprotective effect of meldonium on cardiomyocyte. *Arta Medica*, 4(89), 62–66. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10429454>
8. Chetruș, O., Calin, G., Sirbu, O., et al. (2023). Influence of the cytoprotective drug meldonium on diastolic dysfunction of the myocardium. *The Moldovan Medical Journal*, 66(2), 24–28. <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-2.23.04>
9. Cristoni, S., Vitarelli, F., Spiti, S., Brambilla, M., Larini, M., Calabrone, L., Brogna, C., Malvandi, A. M., Conti, M., Puccio, G., Donato, K., Beccari, T., Bertelli, M., & Leoni, V. (2023). Unraveling the complexity of anti-doping analysis: reassessing meldonium detection and doping verdicts in a case study. *European review for medical and pharmacological sciences*, 27(6 Suppl), 114–118. https://doi.org/10.26355/eurev_202312_34695
10. Dong, Y., Tang, L., Badrin, S., Badrin, S., & Wu, J. (2025). Factors associated with post-stroke fatigue among stroke survivors: a cross-sectional study. *PeerJ*, 13, e19052. <https://doi.org/10.7717/peerj.19052>
11. eBioMedicine (2024). Multimorbidity: a complex challenge to support and optimise individual health. *EBioMedicine*, 99, 104973. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.104973>
12. Fischer, G., Bättig, L., Stienen, M. N., Curt, A., Fehlings, M. G., & Hejrati, N. (2024). Advancements in neuroregenerative and neuroprotective therapies for traumatic spinal cord injury. *Frontiers in neuroscience*, 18, 1372920. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1372920>

13. Greco, A., Occhipinti, G., Giacoppo, D., Agnello, F., Laudani, C., Spagnolo, M., Mauro, M. S., Rochira, C., Finocchiaro, S., Mazzone, P. M., Faro, D. C., Landolina, D., Ammirabile, N., Imbesi, A., Raffo, C., & Capodanno, D. (2023). Antithrombotic therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 82(15), 1538–1557. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.07.025>
14. Guerreiro, G., Deon, M., Becker, G. S., Dos Reis, B. G., Wajner, M., & Vargas, C. R. (2025). Neuroprotective effects of L-carnitine towards oxidative stress and inflammatory processes: a review of its importance as a therapeutic drug in some disorders. *Metabolic brain disease*, 40(2), 127. <https://doi.org/10.1007/s11011-025-01545-6>
15. Gureev, A. P., Nesterova, V. V., Babenkova, P. I., Ivanov, M. E., Plotnikov, E. Y., & Silachev, D. N. (2025). L-Carnitine and Mildronate Demonstrate Divergent Protective Effects on Mitochondrial DNA Quality Control and Inflammation Following Traumatic Brain Injury. *International journal of molecular sciences*, 26(7), 2902. <https://doi.org/10.3390/ijms26072902>
16. Gureev, A. P., Sadovnikova, I. S., Shaforostova, E. A., Starkov, A. A., & Popov, V. N. (2021). Mildronate protects heart mtDNA from oxidative stress toxicity induced by exhaustive physical exercise. *Archives of biochemistry and biophysics*, 705, 108892. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108892>
17. Kigitovica, D., Dzirnicks, K., Lejnicks, A., Dambrova, M., Skride, A., & Vilskersts, R. (2025). Meldonium Improves Functional Capacity in Patients with Right Ventricular Failure. *Journal of Clinical Medicine*, 14(21), 7787. <https://doi.org/10.3390/jcm14217787>

- 18.Kintz, P., Alvarez, J. C., & Gheddar, L. (2025). Testing for Meldonium, a Doping Agent, in Human Hair. *Drug testing and analysis*, 17(12), 2308–2313.
<https://doi.org/10.1002/dta.3941>
- 19.Liang, P., Zhang, S., Yan, M., Huang, H., Kang, J., Li, Y., Li, G., & Wu, H. (2025). Trends and predictive research on the global burden of ischemic heart disease from 1990 to 2021: an analysis of the Global Burden of Disease study 2021. *Frontiers in public health*, 13, 1569179.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1569179>
- 20.Liu, F., Sui, X., Wang, Q., Li, J., Yang, W., Yang, Y., Xiao, Z., Sun, Y., Guo, X., Yang, X., Yang, J., Wang, Y., & Luo, Y. (2023). Insights into the pharmacodynamics and pharmacokinetics of meldonium after exposure to acute high altitude. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1119046.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1119046>
- 21.Maguida, G., & Shuaib, A. (2023). Collateral Circulation in Ischemic Stroke: An Updated Review. *Journal of stroke*, 25(2), 179–198.
<https://doi.org/10.5853/jos.2022.02936>
- 22.Medicherla, C., Pashun, R., & Al-Mufti, F. (2024). Review of Cerebral Collateral Circulation and Insight into Cardiovascular Strategies to Limit Collateral Damage in Ischemic Stroke. *Cardiology in review*, 32(3), 188–193.
<https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000614>
- 23.Minnelli, C., Piva, F., Cecati, M., Armeni, T., Mobbili, G., Galeazzi, R., Melecchi, A., Cristaldi, M., Corsaro, R., & Rusciano, D. (2023). Meldonium Inhibits Cell Motility and Wound-Healing in Trabecular Meshwork Cells and

- Scleral Fibroblasts: Possible Applications in Glaucoma. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 16(4), 594. <https://doi.org/10.3390/ph16040594>
24. Nekhai, S., Ahmad, A., Berto-Junior, C., Hoyeck, P., Kumari, N., & Jerebtsova, M. (2024). Mildronate ameliorates kidney injury and reduces inflammation in sickle cell disease mice. <https://doi.org/10.1152/physiol.2024.39.S1.1512>
25. Nordgaard, J., Nielsen, K. M., Rasmussen, A. R., & Henriksen, M. G. (2023). Psychiatric comorbidity: A concept in need of a theory. *Psychological Medicine*, 53(13), 5902–5908. <https://doi.org/10.1017/S0033291723001605>
26. Ochwat, M., Dąbek, K., Sudół, M., Piekarska, M., Skowronek, A., Mierzwa, G., ... Ochwat, M. (2024). Meldonium – A High Potential Drug. *Literature Review. Quality in Sport*, 35, 56339. <https://doi.org/10.12775/QS.2024.35.56339>
27. Pati, S., MacRae, C., Henderson, D., Weller, D., Guthrie, B., & Mercer, S. (2023). Defining and measuring complex multimorbidity: a critical analysis. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*, 73(733), 373–376. <https://doi.org/10.3399/bjgp23X734661>
28. Ponamarczuk, H., & Popielarski, M. (2025). Meldonium: dotychczasowe i nowe możliwości terapeutyczne [Meldonium: current and emerging therapeutic applications]. *Postepy biochemii*, 71(2), 127–144. https://doi.org/10.18388/pb.2021_605

29. Postnikov, P. V., Polosin, A. V., Mochalova, E. S., Ordzhonikidze, Z. G., Nikityuk, D. B., & Tutelyan, V. A. (2024). Voprosy pitaniia, 93(5), 94–103. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-5-94-103>
30. Pușcaș, A., Buț, M. G., Vari, C. E., Ösz, B. E., Ștefănescu, R., Filip, C., Jîtcă, G., Istrate, T. I., & Tero-Vescan, A. (2024). Meldonium Supplementation in Professional Athletes: Career Destroyer or Lifesaver?. *Cureus*, 16(7), e63634. <https://doi.org/10.7759/cureus.63634>
31. Ružičić, A., Srdić, T., Bobić, K., Drakulić, D., Veljković, F., Todorović, A., Đurašević, S., & Lakić, I. (2025). Region-specific neuroprotective effects of meldonium pretreatment in two models of sepsis-associated encephalopathy. *Frontiers in pharmacology*, 16, 1588831. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1588831>
32. Savic, D., Ball, V., Holzner, L., Hauton, D., Timm, K. N., Curtis, M. K., Heather, L. C., & Tyler, D. J. (2021). Hyperpolarized magnetic resonance shows that the anti-ischemic drug meldonium leads to increased flux through pyruvate dehydrogenase in vivo resulting in improved post-ischemic function in the diabetic heart. *NMR in biomedicine*, 34(4), e4471. <https://doi.org/10.1002/nbm.4471>
33. Serag, I., Abouzid, M., Elmoghazy, A., Sarhan, K., Alsaad, S. A., & Mohamed, R. G. (2024). An updated systematic review of neuroprotective agents in the treatment of spinal cord injury. *Neurosurgical review*, 47(1), 132. <https://doi.org/10.1007/s10143-024-02372-6>
34. Sheriff, F. G., Ahmad, A., Inam, M. E., Khatri, R., Maud, A., & Rodriguez, G. J. (2023). A systematic review on the assessment of cerebral autoregulation in

- patients with Large Vessel Occlusion. *Frontiers in neurology*, 14, 1287873.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1287873>
35. Sykalo, N., Kuprash, L., & Panteleymonova, T. (2025). Age-dependent idiosyncrasies of the action of L-arginine, inosine and meldonium combination on contractile function of isolated rat hearts during adequate coronary perfusion, at ischemia and reperfusion. *Ageing and Longevity*, 6(2), 166-175. <https://doi.org/10.47855/jal9020-2025-2-9>
 36. Vilskersts, R., Kigitovica, D., Korzh, S., Videja, M., Vilks, K., Cirule, H., Skride, A., Makrecka-Kuka, M., Liepinsh, E., & Dambrova, M. (2021). Protective Effects of Meldonium in Experimental Models of Cardiovascular Complications with a Potential Application in COVID-19. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 45. <https://doi.org/10.3390/ijms23010045>
 37. Vollertsen, J., Björk, M., Norlin, A. K., & Ekbladh, E. (2023). The impact of post-stroke fatigue on work and other everyday life activities for the working age population - a registry-based cohort study. *Annals of medicine*, 55(2), 2269961. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2269961>
 38. Volodina, D. E., Gureev, A. P., Shaforostova, E. A., Gryaznova, M. V., Ignatyeva, D. A., & Popov, V. N. (2022). Effect of l-carnitine and mildronate on the mitochondrial metabolism of heart and bacterial composition of the gut microbiome in ageing mice. *Life sciences*, 293, 120333. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120333>
 39. Wang, D., Liu, F., Yang, W., Sun, Y., Wang, X., Sui, X., Yang, J., Wang, Q., Song, W., Zhang, M., Xiao, Z., Wang, T., Wang, Y., & Luo, Y. (2022). Meldonium Ameliorates Hypoxia-Induced Lung Injury and Oxidative Stress

- by Regulating Platelet-Type Phosphofructokinase-Mediated Glycolysis. *Frontiers in pharmacology*, 13, 863451. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.863451>
40. Wang, J. X., Rahimnejad, S., Zhang, Y. Y., Ren, J., Wang, J., Qiao, F., Zhang, M. L., & Du, Z. Y. (2022). Mildronate triggers growth suppression and lipid accumulation in largemouth bass (*Micropterus salmoides*) through disturbing lipid metabolism. *Fish physiology and biochemistry*, 48(1), 145–159. <https://doi.org/10.1007/s10695-021-01040-6>
41. Wu, M. Z., Feng, D., Liu, W. P., Huang, W. L., Wu, Q., Chou, T. S., Xiao, W. H., Yao, Z. Z., Li, Z. J., Xie, T. T., Chen, C. H., Yang, Z. Y., Mao, R. W., Wu, C. C., Wang, J. C., Zhang, Y. J., Kellems, R. E., & Xia, Y. (2026). BPGM as an intrinsic brake to constrain metastasis through phospho-epigenetic-mediated carnitine biosynthesis suppression. *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 75, 101299. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2026.101299>
42. Yang W., Lei X., Liu F., et al. (2024). Meldonium, as a potential neuroprotective agent, promotes neuronal survival by protecting mitochondria in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Journal of Translational Medicine*, 22(1), 771. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05222-7>
43. Zhang, Q., Hu, J., Yang, C., Wang, J., Wu, X., Wang, L., Zhang, W., & Zhuang, X. (2026). The in vivo disposition of mildronate and its regulatory effects on L-carnitine in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 399(7), 9839–9849. <https://doi.org/10.1007/s00210-026-04993-8>

ДИПЛОМ

II ступеня

надається

Швиденко Аліні Володимирівні

Науковий керівник: к.мед.н., доцентка Афанасьєва Інна Олександрівна

Секція: Клінічна фармакологія та клінічна фармація

Назарій КОБИЛЯК

Проректор з наукової роботи та інновацій,
д.мед.н., професор

Ірина КОСТЮК

Голова Товариства молодих вчених, аспірантів і
спеціалістів, к.фарм.н., доцент

Роман СИРВАТКА

Голова СНТ імені О. А. Киселя



**2026
SPRING STUDENT'S
SCIENTIFIC SESSION**



DESCRIBE THE MOST

Clinical Annual Scientific Experience

INTERESTING CLINICAL CASE



CERTIFICATE

Nº27022643

IS AWARDED TO

ALINA SHVYDENKO

SCIENTIFIC SUPERVISOR:

INNA AFANASIEVA

for presentation of student's scientific work in the section of

PHARMACOLOGY

Kobyliak N.
Vice-rector for research and
innovations, professor, MD, DSC

Kostiuk I.
Associate professor, CPSC
Head of SYSPS

Syrvatka R.
Head of Kysil SSS

SUMMARY

Shvydenko Alina

FEATURES OF PHARMACEUTICAL CARE FOR COMORBID PATIENTS WHEN USING MELDONIUM

Department: Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

Supervisor: associate professor Afanasyeva I.O.

Keywords: meldonium, comorbidity.

Introduction: Comorbid conditions are one of the most important problems in modern pharmacy and medicine. They significantly complicate the treatment process, as they require a comprehensive approach to the selection of medicinal products and their rational use.

The use of meldonium in comorbid patients has certain peculiarities, particularly interaction with other medical products that may affect the effectiveness of treatment in the human body. The absence of appropriate approaches to pharmaceutical care for such diseases may lead to a reduction or absence of the therapeutic effect of meldonium.

Pharmaceutical care is an important component of compliance between the patient and the pharmacy specialist and involves not only the dispensing of medicinal product, but also providing recommendations regarding safety monitoring and the correct use of medicines in order to prevent possible complications. Therefore, the study of pharmaceutical care for comorbid patient using meldonium is a relevant area of research that will improve patients health conditions and increase the safety of therapy.

Thus, the obtained research data can be used in the professional practice of physicians and pharmacists, which will improve the effectiveness of meldonium use in comorbid patients.

Materials and methods: 40 pharmacists, meldonium. Survey method - anonymous questionnaire. The questionnaire was made in Google - form.

Results: For the first time? The survey data of pharmaceutical specialists regarding the use of meldonium have been systematized.

It was found that the most frequent patients purchasing meldonium were elderly individuals(52%), adults (32%), and senile-age patients (16%). The majority of pharmacists (87%) assess the presence of adverse reactions and 84% inform patients about possible side effects of the drug. The most common comorbid conditions included chronic kidney disease (33.3%), arterial hypertension(30,6%), chronic liver diseases (18,4%), and coronary heart disease (16,7%). All pharmacists (100%) recognize the need for dose adjustment in patients with chronic kidney disease, while 95% consider it necessary in chronic liver disease. Regarding administration time, 79% of pharmacists recommend taking meldonium in the first half of the day, 16% during the day, and 5,3% in the second half of the day. In addition, 92% of respondents inform patients that meldonium is not a first-line therapy drug, while 97,7% consider pharmaceutical care essential for comorbid patients.

Conclusions.

1. The conducted study demonstrates the important role of pharmaceutical care in the use meldonium in patients with comorbid conditions.
2. It was found that 97% of pharmacists consider pharmaceutical care important for patients with comorbid conditions, as this category of patients requires an individualized approach and treatment criteria.