

# Метаболічна терапія в практиці сімейного лікаря. Значення метаболічних препаратів в геріатричній клініці

**В.Ю. Приходько, Д.О. Кашковський, В.М. Приходько**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

В огляді представлений аналіз доцільності призначення і очікувань лікарів відносно ефективності метаболічної терапії. Проаналізовано вікові зміни організму і особливості вікозалежної патології, які патогенетично обґрунтовують застосування метаболічних препаратів у людей літнього віку. На підставі даних клінічних досліджень, протоколів ведення хворих з ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом, фармакологічних довідників наведена характеристика найбільш вживаних в Україні засобів метаболічної дії.

**Ключові слова:** вік, метаболічна терапія.

Аналіз частоти призначень різних лікарських засобів в Україні в останні роки демонструє впевнену тенденцію до лідерства так званих метаболічних препаратів, тобто засобів, що впливають на метаболічні процеси в організмі (засвоєння глюкози і кисню тканинами, перекисне окиснення ліпідів та ін.). Насправді при детальному аналізі виявляється, що немає, мабуть, жодного препарату, який не впливав би прямо або опосередковано на метаболізм клітини. Антигіпертензивні засоби, вазоактивні ноотропи, венотоніки, антиагрегати оптимізують кровообіг в органах і тканинах, перешкоджають слядженню еритроцитів у капілярному руслі, усувають венозну дисциркуляцію і таким чином сприяють активізації обмінних процесів, поліпшенню засвоєння кисню з крові, що надходить до органа. Крім того, багатьом препаратам властиві додаткові негемодинамічні (плейотропні) властивості, які також впливають на стан обміну речовин, трофіки тканин і пластичні процеси в них. Класичний приклад – інгібітори АПФ і сартани, які проявляють кардіо-, нефро-, церебропротекторні ефекти навіть у нормотензивних осіб.

В останні роки метаболічна терапія стала найважливішою складовою лікування практично будь-якого захворювання внутрішніх органів, особливо у людей літнього віку. Препарати, що впливають на обмінні процеси в серці, мозку, печінці, м'язах, широко призначають лікарі загальної практики і вузькі спеціалісти, викликаючи у пацієнтів щире здивування: як один і той самий препарат може бути ефективним при інсульті, гепатиті та ішемічній хворобі серця? Зважаючи на їхню відносну безпечність (навіть при неможливості об'єктивізації ефективності), метаболічні препарати призначають часом навіть в тих випадках, коли нічого призначати не треба – за принципом «Не зашкодить, а допомогти може». Тим не менш, безконтрольне призначення цих засобів призводить до поліпрагмазії, може зумовити алергійні реакції, через які хворий відмовиться від іншого лікування. Тому ми вважаємо важливим завданням розібратися у всьому різноманітті метаболічних препаратів, пов'язавши їхній очікуваний клінічний ефект з механізмами дії, знайшовши об'єктивні підтвердження їхньої клінічної ефективності. До метаболічних препаратів можна віднести ноотропи, гепатопротектори, вітамінні комплекси. Але всі вони мають достатньо чіткі показання, і нікому не прийде в голову призначати пірацетам для лікування стабільної стенокардії. І звичайно ж, метаболічний ефект притаманний антигіпертензивним засобам – за рахунок зменшення навантаження на серце вони

знижують його потребу в кисні, а за рахунок збільшення периферійного об'ємного кровотоку покращують доставку кисню і глюкози до тканин, що, неодмінно, впливає на метаболізм останніх. Широка спектра і різноплановість метаболічних впливів не дозволяє створити більш-менш послідовну класифікацію метаболічних засобів. Тому більшість їх розглядають залежно від переважного впливу на той чи інший орган – гепатопротектори, кардіопротектори, ноотропи або за переважним механізмом дії – антиоксиданти, антигіпоксанти, анаболіки. Хоча й такий розподіл є досить умовним. Існують і препарати комплексної дії, до складу яких входить ціла низка біологічно активних речовин, що впливають на різні ланки клітинного метаболізму. До таких ліків можна віднести депротейнізований діалізат крові (актовегін і солкосерил), деривати ембріональної тканини (ербісол) і тканини мозку (церебралізін). Багатокомпонентність цих лікарських засобів ускладнює конкретизацію механізму дії і орієнтує лікаря виключно на клінічні ефекти їхнього застосування.

Ураховуючи специфіку українського ринку лікарських засобів, нам хотілося б приділити увагу так званим кардіопротекторам – препаратам, які покращують обмінні процеси в ішемізованому міокарді, підвищують стійкість до гіпоксії, підтримують і навіть покращують функцію міокарда у разі серцевої недостатності. Тим більше що багато з цих препаратів (препарати мельдонію, тіотриазолін) призначають і при іншій внутрішній патології (гепатити, синдром хронічної втоми, гостре або транзиторне порушення мозкового кровообігу, хронічна ішемія мозку, астенічні стани та ін.). Метаболічні кардіопротектори є одними з найбільш часто призначуваних засобів при ішемічній хворобі серця (ІХС), хронічній ішемії мозку, міокардитах, нейроциркуляторній дистонії, деколи замінюючи патогенетично обґрунтоване лікування.

Особливою клінічною групою, у якій метаболічна терапія має найбільшу патогенетичну обґрунтованість, є пацієнти літнього і старечого віку. Метаболічну терапію можна певним чином вважати «геропротекторною», тому що вона спрямована на корекцію порушень з віком процесів обміну.

Дилема метаболічної терапії полягає в тому, що, з одного боку, практично відсутня доказова база поліпшення прогнозу при використанні цих препаратів, а з іншого – є клінічний ефект щодо симптомів цілої низки захворювань, зумовлених хронічною гіпоксією та ішемією, який чітко фіксують лікарі. Тому, незважаючи на критику в наукових статтях зайвої захопленості наших медиків метаболічною терапією, лікарі продовжують широко її призначати. Чого ж чекати від метаболічної терапії?

Бесіди з лікарями дозволили виділити такі очікувані ефекти метаболічних препаратів (за відповідями лікарів):

- поліпшення переносимості ішемії без гемодинамічних реакцій (усунення або зменшення ішемічних симптомів);
- поліпшення показників функціонального стану серця (збільшення фракції викиду, усунення ішемічних змін на ЕКГ, зменшення числа екстрасистол);

- поліпшення загального стану хворого і якості життя;
- усунення вегетативного дисбалансу;
- зменшення проявів астенії;
- зменшення вираженості тривожно-депресивних розладів;
- поліпшення функції печінки (нормалізація ферментних показників, білірубину, усунення гіркоти у роті, почуття тяжкості у правому підребер'ї);
- підвищення ефективності базової патогенетичної терапії (головним чином антигіпертензивних препаратів).

Отримання доказової бази для метаболічних засобів істотно ускладнюється тим, що практично неможливо виділити конкретну патологію, при якій вони показані. Фактично, це всі стани (стани, а не тільки нозологічні форми), пов'язані з порушенням обміну речовин і гіпоксією:

- артеріальна гіпертензія,
- атеросклероз і його клінічні прояви у вигляді ішемічних синдромів (ІХС, хронічна ішемія мозку, порушення кровообігу у нижніх кінцівках),
- хронічна серцева недостатність,
- порушення функції щитоподібної залози (у тому числі субклінічні форми гіпотиреозу),
- анемія (внаслідок хронічних захворювань, залізодефіцитна),
- латентний дефіцит заліза,
- хронічна ниркова недостатність,
- захворювання печінки (гепатит, жировий гепатоз, цироз),
- дисгормональні розлади у жінок в період менопаузи,
- цукровий діабет і метаболічний синдром,
- природне старіння.

У клінічних дослідженнях метаболічних препаратів практично неможливо встановити кінцеві точки ефективності, оскільки очікувані ефекти такої терапії далеко не завжди можна об'єктивізувати. Це поліпшення загального стану зі слів хворого, зменшення тривожності, вегетативних розладів, астенії, збільшення переносимості фізичних навантажень. Метаболічна терапія – це терапія, яка переважно впливає на симптоми. І саме позбавлення симптомів захворювання в першу чергу чекає від лікаря хворий. Важливість симптоматичної терапії поряд з етіотропною і патогенетичною відзначена у низці клінічних настанов. Наприклад, парціальні інгібітори окиснення жирних кислот включені в європейські рекомендації з лікування стабільної стенокардії як засоби, що впливають на клінічні симптоми і вираженість ішемії.

Проаналізуємо більш детально типові ситуації, в яких лікарі застосовують метаболічні препарати.

### **Природне старіння і вікові зміни, що спричинюють хронічну ішемію тканин і органів**

Не можна не погодитися з тим, що найчастіше метаболічну терапію призначають пацієнтам старших вікових груп. І саме у літньому і старечому віці таке симптоматичне лікування, призначене на додаток до базової основної терапії захворювання, надає значущі клінічні ефекти. Пов'язано це з тим, що самі по собі вікові зміни організму створюють умови для хронічної гіпоксії та ішемії тканин і органів.

Старіння – руйнівний процес, що закономірно веде до обмеження адаптаційних можливостей організму, підвищення ймовірності смерті, скорочення тривалості життя і розвитку вікозалежної патології. Відомі геронтологи (І.В. Давидовський, Д.Ф. Чеботарьов, В.В. Фролькіс, О.В. Коркушко, А.В. Токар) описали цілу низку змін судинного русла, реологічних властивостей крові та інших життєво важливих параметрів гомеостазу, які лежать в основі розвитку вікозалежних захворювань. У міру старіння організму зменшується життєва ємкість легень на фоні вікового пневмосклерозу і

емфіземи. Розвивається атеросклероз великих судин і судин середнього калібру, і порушується регуляція їхнього тону. Спостерігається збіднення мікроциркуляторного русла, запускування частини капілярів, їхня облітерація. Зменшується еластичність еритроцитів, спостерігається сладж-феномен у капілярному руслі. Знижується активність ферментних систем, у тому числі ферментів дихального ланцюга мітохондрій, а також антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіону). Усе наведене створює умови для розвитку порушень мікроциркуляції, хронічної гіпоксії та ішемії, що зумовлює розвиток нових і прогресування вже наявних у літньої людини хронічних захворювань.

Хронічне кисневе голодування тканин призводить до активації енергетично не вигідного анаеробного гліколізу з накопиченням молочної кислоти і розвитком метаболічного ацидозу. Спостерігається активація перекисного окиснення ліпідів, оксидативне ушкодження клітинних мембран з порушенням функції іонних каналів. В органах, які діють в умовах хронічної гіпоксії, збільшується вміст сполучної тканини, що також призводить до зниження їхньої функціональної активності.

### **ІХС, цереброваскулярні захворювання та облітеруючі захворювання судин нижніх кінцівок**

Найбільш поширені і соціально значущі захворювання, які зумовлені гіпоксією, ішемією і порушенням мікроциркуляції, – це ІХС, цереброваскулярні захворювання та облітеруючі захворювання судин нижніх кінцівок. У патогенезі цукрового діабету ці чинники також відіграють важливу роль. Не дивно, що разом з базисною терапією лікарі намагаються застосовувати при цих захворюваннях метаболічні препарати, механізми дії яких спрямовані на підвищення стійкості органів-мішеней до гіпоксії та ішемії.

Одним з найпоширеніших серцево-судинних захворювань в українській популяції є ІХС, яка в цьому відношенні практично не поступається артеріальній гіпертензії (Коваленко В.Н., 2013). Хронічні форми ІХС істотно погіршують якість життя хворих, не тільки обмежуючи їхню фізичну і соціальну активність, але і створюючи постійну загрозу фатальних ускладнень, які потребують тривалого, активного і, як наслідок, дорогого лікування. Саме при ІХС на сьогоднішній день в Україні найчастіше призначають препарати метаболічної дії. Позитивні риси метаболічних засобів – майже повна відсутність небажаних гемодинамічних ефектів, добра переносимість хворими всіх вікових груп, спрямованість дії на глибинні метаболічні механізми розвитку ішемії і міокардіоцитопротекторний ефект (Lu С., 1998; Szwed Н., 1999; Серкова В.К. та співавт., 2003; Візир В.А і співавт., 2006).

Не менш важливою є проблема цереброваскулярних захворювань. В Україні щорічно реєструють до 110 тис. інсультів. А хронічну недостатність церебрального кровообігу відзначають неврологи практично повсюдно у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) літнього та старечого віку. У цілому в Україні зареєстровано більше 3 млн осіб з різними цереброваскулярними захворюваннями.

Частим супутником ІХС (у 42% випадків) і хронічної ішемії мозку (у 36% випадків) є облітерувальний атеросклероз нижніх кінцівок (ОАНК), який проявляється симптомом переміжної кульгавості. ОАНК вражає до 11% чоловічого населення розвинених країн. Серед хворих молодше 70 років переважають чоловіки (співвідношення хворих чоловіків до жінок 3:2), серед пацієнтів віком понад 70 років гендерних відмінностей не спостерігається (співвідношення 1:1).

У зв'язку зі спільністю ланок патогенезу наведених захворювань у літніх пацієнтів дуже часто спостерігаються їхні поєднання (Poredos P., Jug B., 2007; Sukhija R. et al., 1998). У 42% хворих на ІХС діагностують облітерувальні захворювання судин нижніх кінцівок. У 36% хворих з проявами дисциркуляторної енцефалопатії також діагностують ОАНК. У 24% хворих з атеросклерозом можна виявити одночасно ІХС, хронічну ішемію головного мозку та облітерувальні захворювання судин нижніх кінцівок.

Серед пацієнтів з ОАНК II стадії за Фонтейном (переміжна кульгавість) 15–20% становлять хворі на цукровий діабет, а в групі III (постійний біль у стані спокою) і IV (трофічні зміни тканин нижніх кінцівок) стадій за Фонтейном частка хворих на цукровий діабет збільшується до 40–50%. Наявність ОАНК є серйозним фактором ризику смерті від серцево-судинних захворювань: 70% хворих з ОАНК вмирають від ІХС, 5% – внаслідок ішемічного інсульту. Більш ніж 50% хворих з ОАНК схильні до стенозу ниркових судин, що може призвести до розвитку резистентної АГ та ниркової недостатності. Сімейному лікарю слід зважати на значну поширеність ОАНК саме у старшій віковій групі і, разом з діагностикою ІХС і хронічної ішемії мозку, звертати увагу на зменшення пульсації артерій на ногах, вимірювати АТ на руках і ногах з розрахунком плече-гомількового індексу і своєчасно направляти хворих на доплерографічне дослідження судин нижніх кінцівок.

Одним з основних патогенетичних механізмів серцево-судинних захворювань є ішемія і гіпоксія органів-мішеней – серця, мозку, нирок, сітківки ока. Не слід також забувати, що при хронічній серцевій недостатності, яка супроводжується зниженням системного об'ємного кровотоку, від гіпоксії страждають всі органи і системи, які не належать до органів-мішеней (травна, м'язова), що істотно погіршує якість життя хворого. Стан можна поліпшити, збільшивши кількість кисню у повітрі при вдиханні (кисневі подушки), збільшивши об'ємний кровотік в органі (більше крові за одиницю часу – більша доставка кисню). Але з кисневою подушкою хворий має періодично розлучатися. Збільшення об'ємного кровотоку обмежене морфологічними змінами в судинах (виражений коронарний атеросклероз або атеросклероз артерій нижніх кінцівок), які не можуть повноцінно розширитися у відповідь на вживання ліків. У такому випадку тканинам необхідно пристосовуватися до нестачі кисню, підтримуючи життєздатність в умовах гіпоксії. Зменшення потреби органа у кисні можна досягти шляхом зниження його функціональної активності (бета-адреноблокатори зменшують потребу серця в кисні за рахунок зниження частоти і сили серцевих скорочень, антигіпоксиксанти оксидирують натрію в гострій фазі інсульту знижують активність нейронів). Але цей шлях теж має певні обмеження – не можна знижувати активність настільки суттєво, щоб це зменшило потребу у кисні і одночасно не призвело до функціональної недостатності органа. Тому постійно йдуть пошуки речовин, здатних підвищити ефективність використання кисню в ішемізованих тканинах, збільшити коефіцієнт корисної дії його використання (тобто привчити орган задовольнятися малим, зберігаючи при цьому високу функціональну активність).

Сучасний лікар має широкі фармакологічні і немедикаментозні можливості впливу на ішемію як для поліпшення прогнозу, так і для корекції симптомів, а саме:

1) збільшення притоку артеріальної крові до ішемізованого органа за рахунок вазодилатації:

- антигіпертензивні препарати при АГ;
- простагландини при ОАНК;
- нітрати і сидноніміни при ІХС;
- вазоактивні ноотропи (вінпоцетин, ницерголін) при хронічній ішемії мозку;

2) збільшення просвіту судини і запобігання судинного ремоделювання:

- статини, фібрати;
- антигіпертензивні препарати (інгібітори АПФ, БРА, антагоністи кальцію);
- хірургічна ревазуляризація;

3) нормалізація реологічних властивостей крові, ліквідація сладж-феномену і пригнічення тромботворення в мікроциркуляторному руслі:

- антиагрегати (ацетилсаліцилова кислота, клопидогрель та ін.);

- антикоагулянти (гепарини і пероральні антикоагулянти);

4) стимуляція венозного відтоку:

- венотоніки (препарати есцину, рутину, діосмін) при хронічній ішемії мозку, варикозі вен нижніх кінцівок;
- лікувальна гімнастика при захворюваннях судин нижніх кінцівок (одночасна стимуляція припливу і відтоку крові);

5) зменшення потреби ішемізованого органа в кисні:

- обмеження фізичних навантажень при ІХС і ОАНК;
- бета-адреноблокатори при ІХС;
- інші антигіпертензивні препарати (зменшення постнавантаження на міокард);
- нітрати при ІХС (зменшення переднавантаження на міокард);

6) метаболічна терапія:

- антигіпоксанти (поліпшення переносимості ішемії, усунення метаболічного ацидозу);
- антиоксиданти (зменшення наслідків окисного стресу на фоні ішемії);
- енергетичні субстрати (забезпечення ішемізованих тканин енергією).

### Патогенетична доцільність застосування метаболічної терапії при захворюваннях, пов'язаних з гіпоксією та ішемією

При хронічній гіпоксії (у старіючій людині на тлі поширеного атеросклерозу) страждають всі органи і системи, що істотно погіршує якість життя хворого. В умовах, коли судинорозширювальні засоби вже вичерпали свій потенціал (неконтрольована вазодилатація загрожує порушеннями авторегуляції кровотоку в життєво важливих органах), а подальше зниження функціональної активності органів може призвести до їхньої функціональної недостатності (брадикардія при серцевій недостатності супроводжується зниженням серцевого викиду), істотну допомогу в підтримці життєздатності ішемізованих органів можуть надати саме метаболічні засоби, що підвищують ефективність використання кисню, перемикаючи метаболізм клітин на більш економічні шляхи, що захищають тканини від наслідків оксидативного стресу.

Різні метаболічні засоби та їхні комбінації широко впливають на обмінні процеси в клітинах і тканинах, а саме:

- підвищують чутливість тканин до інсуліну;
- стимулюють засвоєння глюкози тканинами не інсуліновим шляхом;
- збільшують надходження кисню в клітину;
- каталізують цикл Кребса шляхом уведення енергетичних субстратів і коферментів;
- зменшують клітинне навантаження кальцієм і запобігають пов'язаним з цим ексайтотоксичності;
- зв'язують вільні радикали, здійснюють антиоксидантну дію;
- ліквідують лактат-ацидозу як наслідок надмірної активності анаеробного гліколізу в умовах ішемії;
- гальмують процеси апоптозу.

Усі ці механізми реалізуються у всіх тканинах, де відбуваються обмінні процеси, тому не існує специфічної для кон-

кретного органу метаболічної терапії. Корекція метаболізму – це завжди вплив на організм в цілому. Тому застосування метаболічних засобів супроводжується покращанням загального стану хворих навіть за відсутності об'єктивних змін функціональної активності органів і тону судин.

В Україні найчастішим показанням до застосування різних метаболічних препаратів є хронічна ІХС. У літературі наведені дані численних клінічних досліджень метаболічних препаратів, але критична більшість їх проведена саме в країнах СНД, що не дозволило препаратам увійти у міжнародні протоколи лікування і застосовуватися у більшості країн, де медицина переважно є страховою і лікар має призначати препарати, лише включені в протоколи лікування. При використанні ліків поза протоколом, нехай навіть і з позитивним результатом, страхова компанія може відмовитися компенсувати витрати.

У Рекомендації Європейського кардіологічного товариства з лікування стабільної стенокардії (2013) увійшли два препарати метаболічної дії, які показали вплив на вираженість симптомів (але не на прогноз).

Наводимо Рекомендації з медикаментозної терапії, яка знижує вираженість симптомів і/або зменшує ішемію (Рекомендації Європейського кардіологічного товариства, 2013)

### Клас Ів

Метаболічні засоби використовують за можливості в якості додаткової терапії або, в разі непереносимості загальноприйнятної терапії, замість неї (триметазидин, ранолоазин).

З двох згаданих в рекомендаціях ЄТК препаратів українські лікарі добре знають і широко використовують триметазидин. Препарат можна розглядати з позицій доказової медицини, оскільки він пройшов подвійні сліпі плацебо-контрольовані і порівняльні дослідження з пропранололом і ніфедипіном (Detry J., 1994; Ferguson J., 2000), а також дослідження TRIMPOL II в комбінації з метопрололом (Szwed H., 2001). Механізм дії триметазидину реалізується через пригнічення метаболізму в міокарді вільних жирних кислот, який вимагає для утворення такої самої кількості АТФ на 17% більше кисню, ніж окиснення глюкози (Kantor P., 2000; Амосова Е.Н., 2000), і перехід іонів на переважне використання глюкози із зменшенням споживання кисню. Це здійснюється за рахунок селективної інгібіції 3-кетואцил-КоА – тіолази – ферменту, який відповідає за бета-окиснення жирних кислот. Дія триметазидину проявляється при хронічних формах ІХС (Сиркин А.Л., 2002; Fabiani J., 1992), тоді як при гострому інфаркті міокарда помітного ефекту не відзначено (дослідження EMIP-FR) (EMIP-FR Group, 2000). На відміну від деяких антиангінальних препаратів, триметазидин не є препаратом для невідкладної допомоги, тобто ефект від його застосування спостерігається не відразу, а через деякий час, який необхідний для перебудови та стабілізації метаболізму міокарда. Під впливом триметазидину збільшується окиснення пірувату і ліколітична продукція АТФ, гальмується накопичення лактату і попередується розвиток ацидозу, пригнічується вільнорадикальне окиснення. Лікаря слід нагадати хворому, що негайного ефекту від метаболічної терапії не слід чекати. Ці препарати потрібно вживати тривалий час. Більшість дослідників свідчать про те, що клінічно значущі зміни на тлі вживання метаболічних препаратів відзначають через 2–3 міс. У численних порівняльних і плацебо-контрольованих дослідженнях триметазидин продемонстрував при хронічній ІХС антиангінальну активність достовірно більшу, ніж плацебо (Sellier P., 2001), і порівняну з такою у кальцієвих антагоністів і бета-адреноблокаторів (Detry J., 1994; Dalla-Volta S., 1990). Антиангінальні ефекти реалізувалися у збільшенні часу досягнення 1 мм депресії

сегмента ST на ЕКГ при проведенні проби з дозованим фізичним навантаженням (на 41 с більше порівняно з плацебо), зниженні частоти нападів стенокардії за тиждень (на 50%). Описані ефекти спостерігалися вже через 2 міс від початку застосування препарату. При комбінованому лікуванні додавання триметазидину до антиангінальних засобів гемодинамічної дії забезпечувало додаткові позитивні зміни (Levy S., 1995; Michaelides A., 1997). Ураховуючи метаболічні розлади, що відбуваються в міокарді при старінні і при цукровому діабеті, триметазидин можна вважати препаратом вибору саме у цих груп хворих (Szwed H., 2000). Сьогодні застосовують форми триметазидину з повільним вивільненням, що дозволяє зменшити кратність вживання до 2 разів на добу, збільшити дозу препарату (35 мг в таблетці з повільним вивільненням проти 20 мг у звичайній формі), забезпечити рівномірну концентрацію препарату в крові. До недавнього часу триметазидин застосовували не тільки в кардіології, а й в офтальмології (при хоріоретинальних розладах, спричинених ішемією), і в оториноларингології для лікування кохлеарно-вестибулярних порушень ішемічного походження (запаморочення, шум у вухах, зниження слуху). Зараз, ураховуючи ризик розвитку екстрапірамідної недостатності при вживанні препарату, показання щодо нього обмежені виключно ІХС. У хворих з екстрапірамідною недостатністю у старечому віці триметазидин слід використовувати дуже обережно і завжди зважати на переважання користі від застосування препарату над можливими ризиками.

*Ранолоазин* (ранекса), дериват піперазину, шляхом селективного пригнічення пізнього натрієвого потоку попереджає перенавантаження кардіоміоцитів іонами натрію, блокує зворотний натрієво-кальцієвий обмін і накопичення іонів кальцію. Препарат знижує частоту нападів стенокардії і збільшує толерантність до фізичного навантаження (дослідження (MARISA, CARISA, ROLE, ERICA, MERLIN-TIMI, TERISA). Механізм цього клінічного ефекту до кінця не відомий. Вірогідно, що зменшення рівня внутрішньоклітинного кальцію зумовлює розслаблення міокарда і зменшує діастолічне напруження шлуночка. Гальмування пізнього натрієвого потоку ранолоазиним приводить до значного скорочення інтервала QT с з позитивним впливом на діастолічне розслаблення. Ранолоазин продемонстрував гарні клінічні результати в комбінованій терапії хворих на ІХС разом з бета-адреноблокаторами і блокаторами кальцієвих каналів (CARISA, 2004), хоча його можна застосовувати і в якості монотерапії.

*Мельдоній* (вазонат, мілдронат) є ще одним представником парціальних інгібіторів окиснення жирних кислот. Але механізм його дії дещо відрізняється від двох попередніх препаратів (триметазидину і ранолоазину). Мельдоній обмежує швидкість біосинтезу карнітину з його попередника – гамма-бутиробетаїну. Унаслідок цього порушується карнітин-опосередкований транспорт довголанцюгових жирних кислот через мембрани мітохондрій без впливу на метаболізм коротколанцюгових жирних кислот. На відміну від триметазидину мельдоній не пригнічує фермент, який бере участь в окисненні жирних кислот, а обмежує їхній транспорт в мітохондрії, що в кінцевому підсумку проявляється тим самим метаболічним ефектом. Нагадаємо, що часткова блокада окиснення жирних кислот включає альтернативну систему виробництва енергії – окиснення глюкози, яка значно ефективніше використовує кисень для синтезу АТФ (на 12–17% менше). В основному, навіть при деяких відмінностях у механізмі дії принцип роботи мельдонію як інгібітора парціального окиснення жирних кислот такий самий, як і триметазидину. Препарат широко використовується на пострадянському просторі, і, за даними



клінічних досліджень, він при стабільній стенокардії зменшує частоту нападів стенокардії, підвищує толерантність хворих до фізичного навантаження і знижує середнє добове вживання нітрогліцерину (Карпов Р.С. і співавт., 2000; Коновалов С.В. і співавт., 2005).

Сьогодні представлені результати дослідження MILSS II, яке засвідчило схожість клінічних ефектів мельдонію і триметазидину при тривалій терапії. У дослідження були включені 317 пацієнтів з ІХС, рандомізованих в групи мельдонію і плацебо. Через 12 міс лікування в групі мельдонію тривалість виконання фізичного навантаження збільшилася на 10% (проти 2,4% у групі плацебо), а різниця в показниках максимального досягнутого навантаження склала 8,3% на користь мельдонію. У дослідженні використовували препарат для перорального прийому. Мельдоній випускають також у формі для парентерального введення, хоча у триметазидину така форма відсутня. Ін'єкційний препарат мельдонію використовують головним чином в неврології. Багато публікацій присвячено ефективності мельдонію при дисциркуляторній енцефалопатії (хронічній ішемії мозку). За літературними даними, при застосуванні мельдонію відзначено покращання когнітивного статусу пацієнтів з хронічною ішемією мозку, усунення астеноневротичної і цефалгічної симптоматики (Суслина З. і співавт., 2007; Дамулін І.В. і співавт., 2006). Мельдоній має легкий судинорозширювальний ефект (що при передозуванні проявляється зниженням АТ), ймовірно, за рахунок накопичення попередника карнітину гамма-бутиробетаїну, який має ацетилхоліноподібний ефект (Дзерве В., 2010). Ця дія може також сприяти поліпшенню мозкового кровообігу в умовах гіпертензивного ремоделювання церебральних судин. В умовах переважного використання глюкози нервової тканиною механізм дії мельдонію в даному випадку реалізується не через інгібування окиснення жирних кислот в клітинах мозку, а шляхом вазоділативної дії на судини мозку, поліпшення метаболізму в скелетних м'язах і внутрішніх органах, усунення явищ гіпоксії та стабілізації вегетативної нервової системи. Ми розглядаємо препарати мельдонію не тільки як кардіопротектори (у цьому відношенні їхня доказова база відстає від триметазидину як за кількістю досліджень, так і за кількістю включених до них хворих) і не тільки як нейротропні препарати, а й, більшою мірою, як оптимізатори метаболізму організму в цілому. Для інгібіторів окиснення жирних кислот притаманне зменшення симптомів стенокардії, підвищення толерантності до фізичного навантаження, можливо, збільшення скорочувальної здатності міокарда за коронарогенної серцевої недостатності. Однак слід пам'ятати, що очікувані ефекти розвиваються при тривалому застосуванні препаратів (3 міс і більше). У нашій геріатричній клініці у хворих з ІХС, серцевою недостатністю, подовженням інтервалу QT ми віддаємо перевагу внесеному в європейські рекомендації триметазидину, тоді як у хворих з поширеним атеросклерозом, хронічною ішемією мозку, явищами нейроциркуляторної дистонії на тлі обмінних розладів – мельдонію.

Відносно системної метаболічної дії препарату мельдонію вазонату ми особисто провели дослідження на базі клініки Інституту геронтології і Київського шпиталю інвалідів Великої Вітчизняної війни. Нами було обстежено 50 пацієнтів з АГ і діагностованим за критеріями IDF метаболічним синдромом. У всіх хворих на УЗД була підтверджена наявність жирової дистрофії печінки. Поряд з базовою антигіпертензивною, гіполіпідемічною терапією призначали Вазонат по 10 мл на 100 мл фіз. розчину внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів з наступним його вживанням per os по 1000 мг на добу (500 мг 2 рази) протягом 20 днів. Комплексний аналіз результатів

засвідчив, що додавання вазонату до стандартної терапії дозволяє покращити якість життя (за ВАШ), зменшити явища вегетативної дисфункції (за опитувальником О.М. Вейна), зменшити прояви астенії, депресивну симптоматику і прояви тривоги у хворих на АГ. До того ж зменшилась частота виявлення ендотеліальної дисфункції з 40% до 32% і мікроальбумінурії з 64% до 52%. Позитивний вплив на мікроциркуляторне русло можна пояснити комплексною дією препарату – антиоксидантною, вазодилаторною і стимулюючим впливом на синтез окису азоту в ендотелії. Ураховуючи наявний жировий гепатоз у обстежених хворих позитивним фактором було деяке покращання функціонального стану печінки при лікуванні вазонатом. У результаті метаболічної терапії вазонатом протягом 30 днів рівень АЛТ мав тенденцію до зменшення. Ми можемо послатися на результати дослідження Г.Д. Фадеєнко і Є.В. Колесникової (2012), яке засвідчило поліпшення функціонального стану печінки при лікуванні вазонатом. Препарат у добовій дозі 500 мг призначали хворим з жировим гепатозом курсом 30 днів. Наприкінці лікування було відзначено поліпшення загального стану хворих (усунення больового абдомінального синдрому, здуття живота, а також зменшення слабкості, стомлюваності і порушень сну). Цікаві дані отримані авторами щодо вираженості цитолітичного синдрому та холестазу: у пацієнтів достовірно знизилися показники АЛТ і АСТ, лужної фосфатази і білірубину. Автори пояснюють здатність вазонату чинити гепатопротекторну дію його властивостями пригнічувати активність перекисного окиснення ліпідів. Ми вважаємо, що такі ефекти можна також пояснити поліпшенням мікроциркуляції в печінці, зменшенням інсулінорезистентності на рівні печінки, зменшенням системної запальної реакції в печінці, а також поліпшенням засвоєння глюкози. Таким чином, препарат мельдонію вазонат за механізмом дії є патогенетично обґрунтованим засобом метаболічної терапії у хворих з інсулінорезистентністю і порушенням мікроциркуляції і жировою хворобою печінки. Отримані результати демонструють широту терапевтичних впливів мельдонію.

Карнітин (вітамін В<sub>т</sub>) є ендогенною сполукою і утворюється з лізину і метіоніну в печінці і нирках. Він відіграє важливу роль в перенесенні довголанцюгових жирних кислот через внутрішню мембрану мітохондрій, тоді як активація і проникнення коротколанцюгових жирних кислот відбувається без карнітину. Крім того, карнітин відіграє ключову роль в утворенні та регуляції рівня ацетил-КоА. При ознайомленні з механізмом дії карнітину може виникнути питання: якщо селективні інгібітори окиснення жирних кислот проявляють свій антигіпоксичний ефект за рахунок обмеження надходження вільних жирних кислот в клітину, то за рахунок чого проявляється антигіпоксичний ефект карнітину, який, навпаки, збільшує їхнє надходження в клітину? Чіткої відповіді в доступній літературі ми не знайшли. Мабуть, тут ми стикаємося з проблемою неможливості пояснити клінічні ефекти препарату тільки його участю у відомих хімічних реакціях. Ураховуючи, що карнітин часто застосовують в якості харчової добавки у спортсменів з метою збільшення фізичної працездатності, ймовірно, препарат діє за рахунок збільшення поставки енергетичного субстрату в міоцит, що може вимагати навіть збільшення споживання кисню. Препарат також не включений в міжнародні протоколи. У нас є позитивний досвід застосування карнітину і комплексних препаратів, які його містять, у хворих з дилатаційною кардіоміопатією.

Кoenзим Q10 (убіхінон) належить до групи антиоксидантів. Він ефективно захищає ліпідні біологічні мембрани і ліпопротеїдні частки крові від перекисного окиснення, захищає ДНК і білки організму від окисної модифікації в ре-

зультаті накопичення активних форм кисню. В організмі синтезується з амінокислоти – тирозину за участю вітамінів групи В і С, фолієвої та пантотенової кислот, низки мікроелементів. З віком біосинтез коензиму Q10 прогресивно знижується, а його витрата при фізичних, емоційних навантаженнях, у патогенезі різних захворювань і окиснювальному стресі зростає. Захисна роль коензиму Q10 зумовлена його участю в процесах енергетичного метаболізму кардіоміоцита і антиоксидантними властивостями. Коензим Q10 регенерує під впливом ферментних систем організму, що відрізняє його від інших антиоксидантів, які, виконуючи свою функцію, необоротно окиснюються самі, вимагаючи додаткового введення. Під впливом коензиму Q10 у хворих з дилатаційною кардіоміопатією і пролапсом мітрального клапана поліпшувалася діастолічна функція міокарда. Препарат рекомендують включати в комплексне лікування ІХС, артеріальної гіпертензії, атеросклерозу та синдрому хронічної втоми.

Ефект тіотриазоліну зумовлений протиішемічними, антиоксидантними, мембраностабілізуючими та імунотулювальними властивостями. Тіотриазолін посилює компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, запобігає пригніченню процесів окиснення в циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ. Препарат активує антиоксидантну систему і гальмує процеси окиснення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, зменшує чутливість міокарда до катехоламінів, попереджає прогресивне пригнічення скорочувальної функції серця, стабілізує і зменшує відповідно зони некрозу та ішемії міокарда. Антиоксидантний ефект реалізується за рахунок: підвищення рівня каталази; зниження рівня малонового альдегіду та дієнових кон'югатів; зниження кількості вільних радикалів. Препарат призначають при хронічних гепатитах різної етіології, цирозі печінки. У хворих на ІХС у якості додаткового засобу тіотриазолін призначають при гострому інфаркті міокарда, стенокардії напруження та спокою, постінфарктному кардіосклерозі, аритміях. Результати проведених на базі Інституту геронтології АМН України досліджень (Лішневська В.Ю. і співавт., 2006) засвідчили додатковий антиішемічний ефект тіотриазоліну у хворих з хронічною ІХС на тлі стандартної терапії. Препарат зменшував частоту і тривалість нападів стенокардії, кількість таблеток нітрогліцерину для вживання і підвищував толерантність до фізичного навантаження за 30 днів лікування у хворих на ІХС (Нетяженко В.З., 2010).

Актовегін – препарат на основі високоочищеного гемодіалізату, одержаного методом ультрафільтрації з крові телят. Він містить амінокислоти, олігопептиди, нуклеозиди, проміжні продукти вуглеводного і жирового обміну (олігосахариди, гліколіпіди), електроліти (Mg, Na, Ca, P, K), мікроелементи (Si, Cu). Компоненти препарату мають низьку молекулярну масу (до 5000 Да), що дозволяє їм проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Актовегін не характерна органотропність, він діє на обмін клітини в умовах гіпоксії, незалежно від органу. Основою фармакологічної дії цього препарату є поліпшення транспорту, утилізації глюкози та поглинання кисню: підвищується обмін; активуються ферменти окиснювального фосфорилювання; збільшується приплив іонів калію в клітину; прискорюється розпад продуктів анаеробного гліколізу (лактату, b-гідроксибутирату). Олігосахариди Актовегіну активують транспорт глюкози в середину клітини, минаючи рецептори інсуліну. Антигіпоксична дія Актовегіну реалізується через покращення утилізації глюкози і заволодіння кисню. Антиоксидантна дія цього препарату зумовлена наявністю високої супероксиддисмутазної (СОД)

активності, а також наявністю магнію та мікроелементів, що входять до простетичної групи СОД.

Переважаючі застосовують в неврології, проте є дослідження, які встановили його позитивну дію на скоротливу здатність міокарда у хворих з дилатацією лівого шлуночка (Heidrich H., 1991).

Актовегін випускають в трьох формах: у флаконах по 250 мл 10% або 20% розчину, в ампулах по 2, 5 або 10 мл для ін'єкцій та в таблетках по 200 мг. Показанням до застосування Актовегіну є метаболічні та судинні порушення головного мозку та їхні наслідки: ішемічний інсульт, залишкові явища геморагічного інсульту, енцефалопатії різного генезу, діабетична периферійна полінейропатія, периферійні (артеріальні і венозні) судинні порушення і їхні наслідки (артеріальна ангіопатія, виразки гомілки).

Нейропротекторний ефект Актовегіну [17] дозволяє використовувати його як у хворих з гострою та хронічною ішемією мозку, так і у хворих з деменцією різного генезу, що підтверджено результатами плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень [18–20]. Актовегін покращує когнітивні функції у пацієнтів вже після першого курсу терапії. Результати деяких досліджень, що свідчать про збільшення кількості нейронів і нейрональних синапсів *in vitro* на тлі використання зростаючих доз Актовегіну [17] в поєднанні з доведеними метаболічними та антиоксидантними ефектами, зумовили проведення клінічного дослідження ефективності та безпеки Актовегіну у пацієнтів з постінсультними когнітивними порушеннями (АРТЕМІДА) [21]. Це подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження. Режим дозування препарату Актовегін в цьому дослідженні: в дозі 2000 мг на добу (чи плацебо) внутрішньовенно в гострий період ішемічного інсульту (на 6-у добу) протягом 3 тиж з наступним переходом на пероральне вживання таблеток протягом наступних 24 тиж. Результатів цього дослідження очікують у другій половині 2015 року.

Актовегін завдяки наявності гліколіпідів зумовлює пряму активацію носія глюкози. Гліколіпідна фракція Актовегіну містить інозитолфосфоолігосахариди (ІФОС), що активують переносники глюкози плазматичної мембрани (інсуліннезалежний канал). Таким шляхом можна домогтися підвищення внутрішньоклітинного транспорту глюкози, що сягає 50% від подібної дії інсуліну. Тому призначення препарату хворим на цукровий діабет, метаболічний синдром є патогенетично обґрунтованим. Результати подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, рандомізованого клінічного дослідження в паралельних групах довели, що використання Актовегіну протягом 160 днів у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2 і клінічними проявами діабетичної полінейропатії сприяло зменшенню симптомів нейропатії, зниженню порогу вібраційної чутливості, поліпшенню сенсорної функції і якості життя пацієнтів. Актовегін був рекомендований «Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги. Цукровий діабет тип 2» затвердженим Наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 (А.4.11. Лікування діабетичної больової нейропатії): «В якості патогенетичної терапії призначається Актовегін до 2 г на добу внутрішньовенно № 10 з подальшим прийомом пероральних лікарських форм до 2 місяців. Курс проводити 2–3 рази на рік».

Згідно з результатами мета-аналізу історій хвороб 506 пацієнтів, що перенесли «малі» операції з приводу гнійно-некротичних ускладнень синдрому діабетичної стопи, використання Актовегіну позитивно впливало на перебіг процесу загоєння післяопераційної рани і дозволило зменшити ризик високих ампутацій у віддалений період (Krivikhin et al, 2013). З 1970-х років Актовегін використовують для ліку-

вання ОАНК. За результатами досліджень, в тому числі і рандомізованих, Актотегін покращував стан хворих з ОАНК II та III стадій за Фонтейном як в порівнянні з плацебо, так і в порівнянні з іншими ефективними лікарськими засобами (сулодексид, декстрини, пентоксифілін). Так, у дослідженні Muller-Buhl U. та співорів [22] внутрішньоартеріальне введення Актотегіну пацієнтам з ОАНК ІІВ стадії збільшувало дистанцію безбольової ходьби – на 49% ( $p < 0,0001$ ), максимальну дистанцію ходьби – на 59% ( $p < 0,0001$ ) у порівнянні з плацебо. Після припинення лікування під час 8-тижневого спостереження за хворими встановлено, що досягнуті результати зберігались, тоді як в групі плацебо значно знизились. У новому дослідженні (Uchkin et al, 2014) були отримані докази ефективності Актотегіну у покращанні мікроциркуляції у хворих з ОАНК ІІВ стадії. Отримані результати засвідчили, що в порівнянні з комплексною терапією декстранами і пентоксифіліном терапія Актотегіном дозволила достовірно збільшити амплітуду міогенних коливань, розширити прекапілярні артеріоли і розслабити капілярні сфінктери ( $p = 0,006$ ). Також спостерігалось покращення максимального рівня перфузії тканин ( $p = 0,005$ ). Така різноманітність клінічних ефектів Актотегіну дозволяє використовувати його в різних терапевтичних областях. Цьому також сприяє унікальний профіль безпеки препарату і низький ризик міжлікарської взаємодії.

Ефективність солкосерилу була продемонстрована німецькими дослідниками у хворих з ОАНК III–IV стадій за Фонтейном. Препарат вводили внутрішньовенно спочатку по 20 мл на день 10 днів, а потім ще 10 днів по 5 мл на день. Вдалося переведення пацієнта з III у II стадію за Фонтейном в 75% випадків, а з IV у III стадію за Фонтейном – в 30% випадків. Клінічне покращення супроводжувалося зниженням рівня лактату у стегновій вені в 3 рази і підвищенням сатурації  $O_2$  у стегновій артерії в 2 рази. Призначення солкосерилу по 25 мл на добу внутрішньовенно протягом трьох тижнів хворим з ІІВ стадією за Фонтейном сприяло достовірному збільшенню дистанції безбольової ходи.

Рибоксин (інозин) є похідним пурину. Його можна розглядати в якості попередника АТФ. Є дані про здатність препарату підвищувати активність низки ферментів циклу Кребса, стимулювати синтез нуклеотидів, чинити позитивний вплив на обмінні процеси в міокарді і покращувати коронарний кровообіг. За типом дії відноситься до анаболічних речовин. Будучи нуклеозидом, інозин може проникати в клітини і підвищувати енергетичний баланс міокарда. У літературі ми не знайшли вказівок на антигіпоксичну дію рибоксину. Застосовують рибоксин для комплексної терапії ІХС, перенесеного інфаркту міокарда, міокардіодистрофії, порушень ритму, пов'язаних із застосуванням серцевих глікозидів. Призначають також при захворюваннях печінки (гепатити, цироз).

Неотон (фосфокреатин) – за хімічною структурою аналогічний макроергічному ендогенному фосфокреатину. Гальмує процес деструкції мембрани ішемізованих кардіоміоцитів і міофібрил, зменшує розмір зони некрозу та ішемії, забезпечує внутрішньоклітинний транспорт енергії, покращує мікроциркуляцію. При ішемії і постішемичній перерфузії має антиаритмічний ефект. Препарат показаний при гострому інфаркті міокарда, хронічній серцевій недостатності, гострому порушенні мозкового кровообігу, а в спортивній медицині – для профілактики розвитку синдрому фізичного перенапруження і покращання адаптації до екстремальних фізичних навантажень. Попри відомий багатством лікарям позитивний ефект неотону препарат відсутній у міжнародних рекоменда-

ціях з лікування гострого коронарного синдрому (ГКС), стабільної стенокардії і ГПМК.

Кардонат є комбінованим препаратом, до складу якого входять вітаміни, амінокислоти та їхні похідні: L-карнітину хлорид – 100 мг, лізину гідрохлорид – 50 мг, коензим  $B_{12}$  (кобамамід) – 1 мг, коензим  $B_1$  (кокарбоксилаза) – 50 мг, коензим  $B_6$  (піридоксаль-5-фосфат) – 50 мг. Дія препарату зумовлена синергічними ефектами його компонентів. L-карнітин належить до засобів з анаболічною дією, регулює метаболізм пірувату, є специфічним переносником довголанцюгових жирних кислот в мітохондрії, де відбувається їхнє бета-окиснення до ацетил-КоА (субстрат для утворення АТФ у циклі Кребса). Кардонат скоріше можна віднести до анаболічних засобів, ніж до антигіпоксикантів.

АТФ-ЛОНГ є препаратом різнолігандних координаційних сполук з макроергічними фосфатами, молекула якого складається з аденозин-5-трифосфата (АТФ), амінокислоти гістидину та солей магнію і калію. АТФ-ЛОНГ стимулює енергетичний обмін, активність іонотранспортних систем мембран клітин, нормалізує концентрацію іонів калію і магнію, показники ліпідного складу мембран, активність мембранозалежних ферментів, покращує антиоксидантну систему захисту міокарда, знижує концентрацію сечової кислоти. Препарат має протиішемичну, мембраностабілізуювальну, антиаритмічну дію завдяки нормалізації метаболічних процесів в міокарді при ішемії і гіпоксії. В умовах ішемії препарат зменшує споживання міокардом кисню, покращує коронарний кровообіг, активізує функціональний стан серця, що приводить до зменшення частоти нападів стенокардії та задишки під час фізичних навантажень. Препарат рекомендується також при порушеннях ритму, в тому числі пароксизмальних.

Альфа-ліпоєва кислота традиційно належала до гепатопротекторів. Препарат з успіхом застосовували при жировому гепатозі, алкогольних ураженнях і цирозі печінки. Однак на сьогоднішній день основним показанням до застосування альфа-ліпоєвої кислоти є діабетична полінейропатія. Хоча, на нашу думку, позитивні ефекти альфа-ліпоєвої кислоти проявляються і у хворих без явних симптомів діабетичної нейропатії. У хворих на цукровий діабет 2-го типу при застосуванні препарату ми відзначали покращання контролю глюкози в крові. У осіб з метаболічним синдромом зникали ознаки порушення толерантності до вуглеводів (нормалізувався добовий профіль рівня глюкози). Препарату притаманна антиоксидантна дія, участь в якості коферменту у окиснювально-відновлювальних ланцюгах. До того ж альфа-ліпоєва кислота сприяє покращанню засвоєння глюкози за рахунок зменшення інсулінорезистентності. Загальновідомий ефект альфа-ліпоєвої кислоти у хворих з діабетичною нейропатією, що підтверджено серією клінічних досліджень – ORPIL (ORal PIlot, 1999 р.), SYDNEY (SYmptomatic Diabetic NEuropathY trial, 2003 р.) та ін. Препарат увійшов в «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Цукровий діабет тип 2» МОЗ України (А.4.11. Лікування діабетичної больової нейропатії), затверджений 29. 01. 2013 № 1118: «Для лікування діабетичної больової нейропатії в якості патогенетичної терапії призначається альфа-ліпоєва кислота у високих дозах внутрішньовенно № 10–15 з подальшим прийомом пероральних лікарських форм до 2 місяців, курс 2–3 рази на рік». Альфа-ліпоєва кислота покращує аеробний метаболізм, попереджає накопичення молочної кислоти, послаблює інсулінорезистентність, яка притаманна не тільки цукровому діабету 2-го типу, а і станам, які йому передують (ожиріння, метаболічний синдром). Парентеральне уведення альфа-ліпоєвої кислоти вимагає запобігання дії світла, під впливом якого препарат руйнується. З цієї



метою використовують темні флакони і огортають прозорі флакони у фольгу.

У нашій практиці частіше використовують тіогаму турбо по 50 мл в темному склі. Препарат містить 600 мг альфаліпоевої кислоти в 50 мл рідини, що не дає об'ємного навантаження у людей літнього віку, з серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією. Після курсу парентерального введення тіогами турбо протягом 10–15 днів бажано продовжити лікування пероральною формою препарату тіогама (по 600 мг).

Кверцетин – препарат з групи біофлавоноїдів, блокатор 5-ліпоксигенази. Препарат має капіляростабілізуючу, кардіо- та радіопротекторну, регенеративну дію за рахунок антиоксидантних, протизапальних, спазмолітичних і антисклеротичних властивостей. Препарат застосовують у комплексному лікуванні: клімактеричного, вертебрально-больового синдрому; нейрорефлекторних проявів остеохондрозу хребта; хронічного гломерулонефриту; нейроциркуляторної дистонії, ІХС, стенокардії напруження. Капіляростабілізуюча дія кверцетину дозволяє використовувати препарат при гематуричних формах гломерулонефриту.

Мексикор (2-етил-6-метил-3-оксипіридина сукцинат) – синтетичний антиоксидант з групи 3-оксипіридинів. Для цього препарату характерно поєднання декількох фармакологічних властивостей – антигіпоксичної і антиоксидантної. У якості антигіпоксанта мексикор активує сукцинатдегідрогеназний шлях окиснення глюкози, що зменшує залежний від кисню процес окиснення жирних кислот (продукція тієї самої кількості АТФ при меншому споживанні  $O_2$ ). Як антиоксидант мексикор знижує концентрацію ліпопероксидів в крові. Останні прискорюють деградацію NO і посилюють ендотеліальну дисфункцію, що спричинює погіршення коронарного кровотоку. Таким чином, опосередковано мексикор сприяє поліпшенню коронарного кровотоку і взагалі мікроциркуляції. Препарат рекомендується для комплексної терапії ІХС (як для лікування ОКС та інфаркту міокарда, так і хронічної ІХС, серцевої недостатності, порушень ритму), наслідків гіпертонічних кризів, ішемічної хвороби мозку (інсульт, дисциркуляторна енцефалопатія). Клінічна ефективність підтверджена дослідженнями на пострадянському просторі (Голіков А.П., 2006; Богословська Е.Н.; 2005, Савельєва В.В. і співавт., 2005). Крім того, мексикор підвищує стійкість організму до несприятливої дії факторів навколишнього середовища: стрес, травми головного мозку, фізичні навантаження, гіпоксія, інтоксикації, зловживання алкоголем.

Окреме місце в структурі метаболічних препаратів належить засобам, що містять електроліти (аспаркам, панангін, магнерот). За механізмом дії вони добре поєднуються з іншими метаболічними препаратами, доповнюючи їх. Калій і магній беруть участь у більшості біохімічних і біоелектричних реакцій, забезпечуючи нормальну життєдіяльність не тільки м'язів, а й нервової системи.

Магній є природним антагоністом кальцію, регулює процеси окиснення і фосфорилування, зменшує накопичення лактату в клітині, сприяє фіксації калію в клітинах, контролює спонтанну електричну активність нервової тканини і провідної системи серця (Шилов А.М. і співавт., 2009). Препарати магнію нейтралізують багато симптомів, пов'язаних з нестачею цього елемента: нормалізують артеріальний і внутрішньочерепний тиск, запобігають судомному скороченню м'язів, знімають спазми судин, зменшують прояви синдрому хронічної втоми, сприяють підтримці кислотно-лужного балансу, знижують рівень холестерину крові, мають судинорозширювальну і спазмолітичну дію (Городецький В.В., Талібів О.Б., 2004).

Стан магнієвого дефіциту може розвиватися при деяких патологічних станах: при порушеннях абсорбції і засвоєння магнію з травного тракту або при підвищеному його виділенні, при АГ, застійній серцевій недостатності, інфаркті міокарда, гіперглікемії будь-якого походження, цукровому діабеті та діабетичній нефропатії, ендокринних порушеннях (підвищення функції щитоподібної залози, гіперальдостеронізм), захворюваннях нирок (нефротичний синдром, нирковий ацидоз). Деякі фармакологічні препарати спричинюють зниження вмісту магнію, зокрема, застосування діуретиків, передозування серцевих глікозидів, хіміотерапія пухлин (лікування циклоспорином), антибактеріальна терапія (використання аміноглікозидів, протитуберкульозних препаратів, імуносупресивних засобів). Крім того, дефіцит магнію пов'язаний зі зниженням чутливості інсулінових рецепторів до інсуліну, тобто призводить до розвитку інсулінорезистентності. Було з'ясовано, що деякі органічні кислоти, вітаміни підвищують абсорбцію іонів магнію в кишечнику і скорочують їхні втрати з сечею, тому використовуючи знижені дози магнію, можна отримати хороший терапевтичний ефект (Корпачев В.В., Гурина Н.М., 2007).

Однією з таких речовин є оротова кислота (4-карбоксіурацил), яка не тільки бере участь в магнієвому обміні, але і володіє самостійною метаболічною дією. Головною біологічною функцією оротової кислоти є її участь в синтезі піримідинових сполук в якості безпосереднього попередника. Таким чином, вона є ключовим продуктом на шляху біосинтезу нуклеїнових кислот (ДНК і РНК) і залежного від них синтезу протеїнів. Оротова кислота здатна стимулювати синтез АТФ. Оскільки 90% внутрішньоклітинного магнію пов'язані первинно з АТФ, то це відносно підвищення внутрішньоклітинного депо АТФ за допомогою оротової кислоти є основною передумовою фіксації внутрішньоклітинного магнію. Оротова кислота активізує окиснення в пентозному циклі, посилюючи процес утворення рибози. Шляхом конкуренції за зв'язування 5-фосфорибозилпірофосфата (ключового проміжного продукту синтезу гіпоксантина – попередника пуринів) оротова кислота сприяє зниженню утворення сечової кислоти, тобто володіє гіпоурикемічною дією, що може перешкоджати розвитку подагричного запалення суглобів (Синяченко О.В., 2003).

Препарат магнерот – це оротат магнію для перорального вживання. Клінічне дослідження А.М. Шилова і співавторів встановило ефективність 8-тижневого вживання магнероту у хворих з метаболічним синдромом щодо зниження інсулінорезистентності (за концентрацією імунореактивного інсуліну), антиаритмічного ефекту, поліпшення глікемічного та ліпідного профілю. Позитивні результати були отримані Остроумовою О.Д. і співавт. у хворих з ідіопатичним проласом мітрального клапана (2009): вживання магнероту приводило до зменшення явищ вегетативної дисфункції, усунення порушень ритму, поліпшення якості життя хворих.

Клінічною групою, яка особливо потребує корекції метаболізму, є хворі з інсулінорезистентністю і цукровим діабетом. В умовах інсулінорезистентності ми вважаємо за доцільне поєднання таких метаболічних препаратів: інгібіторів окиснення жирних кислот (триметазидин або мелдоній), що сприяють кращому засвоєнню глюкози, препаратів магнію (магнерот), що підвищують чутливість тканин до інсуліну і відповідно покращують засвоєння глюкози, і Аक्टівегіну або солкосерилу, які мають інсуліноподібну дію. Практичний лікар, який знає механізми дії різних коректорів метаболізму, може самостійно підбирати їхні комбінації залежно від клінічної ситуації.



### Астенічний синдром і неспецифічні скарги в геріатричній практиці

Разом з ішемічними станами частим приводом для призначення метаболічної терапії є астенічний синдром, який досить часто спостерігається у людей літнього віку. Астенію та пов'язані з нею загальні, неспецифічні скарги діагностують у більшості пацієнтів, які звертаються за допомогою до фахівців внутрішньої медицини, найчастіше в осіб літнього віку.

Астенія характеризується станом нервово-психічної і фізичної слабкості, яка проявляється підвищеною стомлюваністю, ослабленням або втратою здатності до тривалого фізичного або розумового напруження. Важливо відрізнити астенію від втоми. Утома – це фізіологічна, адекватна реакція організму на навантаження, в результаті якої розвивається оборотне зниження активності, що зникає після звичайного відпочинку і не потребує спеціального лікування. Утома розвивається поступово в результаті виснаження енергетичних запасів, тоді як астенія є наслідком порушення регуляції використання енергії і, на відміну від втоми, не зникає після відпочинку. Більшість літніх людей взагалі відзначають зменшення фізичних і емоційних можливостей, що суттєво погіршує якість їхнього життя.

Астенічний синдром відрізняється розмаїттям клінічних проявів. Крім характерної загальної слабкості та стомлюваності астенія може проявлятися головним болем, запамороченням, розладами сну, зниженням пам'яті, уваги, порушенням апетиту, м'язовим болем, сексуальною дисфункцією, лабільністю настрою і порушеннями у вольовій сфері: апатією, пригніченістю або, навпаки, підвищеною дратівливістю, збудливістю, неадекватним реагуванням на навколишнє оточення.

Астенічний стан може мати функціональну або органічну природу, а найчастіше певний внесок у погіршення стану хворого вносять і органічні, і супутні їм функціональні розлади. Функціональна астенія пов'язана з неврозами, депресією, іпохондрією, психосоматичними розладами.

Астенія органічної природи спостерігається при різних соматичних захворюваннях. Причинами астенії метаболічного походження можуть бути гіперглікемія, гіперінсулінемія та інсулінорезистентність при цукровому діабеті або метаболічному синдромі, хронічна ниркова недостатність, гіперкальціємія при гіперпаратироїдизмі і при метастазах м'якого в кістки, гіпонатріємія при зловживанні діуретиками, електролітні розлади при нервовій анорексії. Астенія ендокринного походження спостерігається при тиреоїдній дисфункції та хворобі Аддісона; астенія внаслідок гемодинамічних порушень – при застійній серцевій недостатності, АГ, у тому числі при передозуванні антигіпертензивними препаратами. Астенія гематологічного походження характерна для залізодефіцитної анемії та латентного дефіциту заліза, а також для хронічного лейкозу і мієломної хвороби. Астенічний синдром завжди спостерігається в клінічній картині інших онкологічних захворювань. Астенія інфекційного походження розвивається у пацієнтів з вірусними гепатитами, СНІДом, при інфекційному мононуклеозі і ентеровірусній інфекції. Крім того, зустрічається ятрогенна астенія, яка може бути побічним ефектом лікування бета-адреноблокаторами (більшою мірою неселективними) та іншими антигіпертензивними препаратами (при надмірному зниженні артеріального тиску), а також при зловживанні снодійними, транквілізаторами і анксиолітиками. Ми спостерігали астенічний стан у літніх пацієнтів, які тривалий час вживали фіксовану комбінацію атенололу і хлорталідону.

В осіб літнього віку астенічний стан може супроводжувати хронічну ішемію мозку. В МКХ-10 представлена рубрика F 06.6 «Органічний емоційно-лабільний (астенічний)

розлад», для якого характерний церебрастенічний синдром у вигляді фізичної і психічної слабкості; виражена і постійна емоційна нестриманість або лабільність, втомлюваність, виснаженість; надмірна, хвороблива чутливість до зовнішніх подразників, непереносимість шуму, яскравого світла і вегетативні порушення.

У літньому і старечому віці астенія може супроводжуватися когнітивною дисфункцією. Для стану під рубрикою F06.7 «Легкий когнітивний розлад» характерне зниження когнітивної продуктивності: негрубі розлади пам'яті, уваги, труднощі у навчанні і зниження працездатності; суб'єктивне відчуття психічної втоми при вирішенні розумових завдань, спробах навчання новому (навіть при об'єктивно успішній діяльності); церебрастенічні симптоми, ситуаційні коливання настрою.

Астенія значно погіршує якість життя пацієнтів і завжди вимагає лікування незалежно від її етіології. У лікуванні астенії використовують як препарати, що впливають на центральну нервову систему (антидепресанти, анксиолітики), так і засоби метаболічної дії, які здійснюють безпосередній ефект на обмінні процеси в тканинах. Саме у таких хворих метаболічна терапія є ефективним і безпечним засобом подолання астенічного синдрому, бо метаболічні препарати мають комплексну дію (судинорозширювальну, антигіпоксичну, антиоксидантну, вегетостабілізуювальну).

Особливе місце в терапії серцево-судинних захворювань посідають комплексні натуральні і гомеопатичні препарати (аурокард, пумпан, карвеліс, А-дістон). Їм також певною мірою притаманний метаболічний ефект, хоча чіткий опис «хімізму» дії цих препаратів знайти навряд чи вдасться. Вони мають і вегетостабілізуювальну дію, що віддзеркалюється на діяльності серцево-судинної системи.

Ми свідомо не наводимо рекомендовані схеми лікування зазначеними препаратами. З ними можна ознайомитися в Компендіумі або інших довідниках лікарських засобів. Перше завдання лікаря – зробити правильний вибір метаболічного препарату залежно від того, який ефект він планує отримати (зменшити споживання міокардом кисню, поліпшити переносимість гіпоксії на тлі коронарного атеросклерозу або ж простимулювати обмінні процеси, посилити функцію міокарда за рахунок збільшення поставки енергетичного субстрату і споживання кисню при некоронарогенній серцевій недостатності). Клінічних варіантів безмежно багато. Кількість метаболічних препаратів також неухильно зростає, що змушує лікаря бути менш довірливим до реклами, декларованих, але непідтверджених клінічних ефектів; орієнтуватися на затверджені протоколи та схеми лікування. Ні в якому разі метаболічні препарати не повинні підміняти стандартну терапію ІХС (АСК, статини, бета-адреноблокатори, сартани або ІАПФ). Недоцільно поєднувати у одного пацієнта кілька метаболічних препаратів зі схожими механізмами дії (триметазидин і мeldonin – парціальні інгібітори окиснення жирних кислот, тіотриазолін і мексикор – антиоксиданти). При необхідності їх можна призначати послідовно. Слід також пам'ятати, що метаболічна терапія не є «швидкою допомогою». Препарати оптимізують обмінні процеси, на що потрібен певний час. Ще більше часу потрібно на те, щоб зміни обміну реалізувалися в клінічних ефектах (антиішемічному, антиаритмічному, інотропному). Тому метаболічну терапію повинно призначати довгостроково (2–3 міс, а часто і довше – 6–12 міс). Лікар може призначати препарати метаболічної дії послідовно з урахуванням їхнього переважного впливу на обмінні процеси, щоб посилити одержувані ефекти і забезпечити більш стійку цитопротекцію.

**Метаболическая терапия в практике семейного врача. Значение метаболических препаратов в гериатрической клинике**  
**В.Ю. Приходько, Д.О. Кашковский, В.М. Приходько**

В обзоре представлен анализ целесообразности назначения и ожиданий врачей относительно эффективности метаболической терапии. Анализируются возрастные изменения организма и особенности возраст-зависимой патологии, которые патогенетически обосновывают применение метаболических препаратов у людей пожилого возраста. На основании данных клинических исследований, протоколов ведения больных с ИБС и сахарным диабетом, фармакологических справочников дана характеристика наиболее применяемых в Украине средств метаболического действия.

**Ключевые слова:** *возраст, метаболическая терапия.*

**Metabolic therapy in medical general practice. Metabolic drugs in geriatrics**  
**V.Y. Prykhodko, D.O. Kashkovskyy, V.M. Prykhodko**

This review analyzes the feasibility of purpose and expectations of doctors about the effectiveness of metabolic therapy. Analyzed age-related changes and features age-dependent pathologies that justify of metabolic drugs using in the elderly. Based on data from clinical studies, guidelines of coronary artery disease and diabetes mellitus, pharmacological reference the most widely used in Ukraine metabolic drugs are characterized.

**Key words:** *age, metabolic therapy.*

**Сведения об авторах**

**Приходько Виктория Юрьевна** – кафедра терапии и геритарики Национальной медицинской академии последипломного образования П.Л. Шупика, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева АМН Украины», 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (066) 950-51-14

**Кашковский Денис Олегович** – кафедра терапии и геритарики Национальной медицинской академии последипломного образования П.Л. Шупика, 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева АМН Украины», 04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (063) 858-88-44

**Приходько Вероника Михайловна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (066) 854-43-64

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденных миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности // Серия «В помощь практикующему врачу». – К., 2000. – Вып. 2. – 8 с.
- Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease // Am. Journal Cardiol., 1998, 82: 898–901.
- Szwed H., Sadovski Z., Pachocki R., et. al. The anti-ischemic effects and tolerance of trimetazidine in coronary diabetic patients: a sub-study from Trimpol-1 // Cardiovasc. Drug Therapy, 1999; 13: 217–222.
- Актовегин в хирургии, внутренней медицине, лучевой терапии, дерматологии, спортивной медицине, общей медицинской практике. Научно-медицинская документация, 1991. – 62 с.
- Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 6. – часть 2. – С. 22–28.
- Голиков А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В. и др. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 21–26.
- Богословская Е.Н., Сумин С.А., Михин В.П. и др. Антиаритмическая активность мексикора у больных острым инфарктом миокарда // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 6. – С. 6–7.
- Компендиум, 2006. – К.: Морион, 2006. – Часть 1 и 2.
- Остроумова О.Д., Степура О.Б., Мельник О.О. Проплапс митрального клапана – норма или патология? // Русский медицинский журнал. – 2009.
- Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б. и др. Взаимосвязь дефицита магния и метаболического синдрома // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 8.
- Нетьяженко В.З, Мальчевская Т.Й. Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования // Здоров'я України. – 2010. – № 22. – С. 3–5.
- Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. – М.: Медпрактика, 2004. – 46 с.
- Корпачев В.В., Гурина Н.М., Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата. Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 2 (8). – С. 27–32.
- Синяченко О.В. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри // Укр. ревматол. журнал. – 2003. – Т. 1, № 11. – С. 35–41.
- Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико–электрофизиологическое исследование // Кардиологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 1–6.
- Суслина З., Максимова М., Федорова Т. Хронические церебро–васкулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната // Врач. – 2007. – № 4. – С. 1–5.
- Elmlinger MW, Kriebe M and Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysateactovegin on primary rat neurons in vitro. Neuromolecular Med 2011;13:266–274.
- Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, Schweizer A, Kuntz G. Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. Pharmacopsychiatry Jul. 1995;28(4):125–33.
- Herrmann W.M., Bohn–Olszewsky W.J., Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia. Z Geriatrie 1992;5:46–55.
- Herrmann WM, Stephan K & Kuntz G. Efficacy and tolerability of orally administered Actovegin in 200 elderly outpatients with mild to moderate dementia syndrome. 1993; Dataonfile.
- Guekht et al. A Randomised, Double–Blind, Placebo–Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post–Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design. DementGeriatrCognDisordExtra 2013;3:459–467.
- Muller–Buhl U, Ruhlmann KU, Meister K, Diehm C, Kuntz G. Gehstrecken zuwachs durch intraarteriell-verabreichtes Hamodialysat. Therapie-woche. 1991; 41 (4): 188–196.

Статья поступила в редакцию 04.02.2015