

Кизак Л.І.<sup>1</sup>,  
 Чехман І.С.<sup>1</sup>,  
 Реплянчук Н.Д.<sup>2</sup>,  
 Свиницький А.С.<sup>1</sup>,  
 Згородний М.І.<sup>1</sup>

## КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МЕТАБОЛІЧНОЇ ДІЇ

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup>Вузлова лікарня №1 станції "Дарниця", Київ

*Резюме.* В оглядовій статті узагальнені дані літератури та результати власних досліджень, що торкаються впливу метаболічних препаратів на ефективність антиангінальних й антигіпертензивних препаратів у хворих з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією. Встановлено, що застосування тіотриазоліну сумісно з ліпрілом або карведилолом у хворих з артеріальною гіпертензією більш виражено зменшує негативні зміни в міокарді даних пацієнтів, покращує показники кардіогемодинаміки.

*Ключові слова:* ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, препарати метаболічної дії.

Метаболічний синдром (МС) є основним фактором ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань (стенокардії, інфаркту міокарда і церебрального інсульту). Збільшення маса тіла й окружності талії можуть вказувати на розвиток метаболічних порушень у людей з інсулінорезистентністю та переддіабетом. Метаболічні порушення при МС характеризуються підвищенням рівнів тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності та підвищенням рівня глюкози натще (20, 21 56).

В останній час велику увагу приділяють препаратам метаболічної дії. Метаболічна терапія – це лікування, яке шляхом прямого впливу медикаментів на кардіоміоцит сприяє його виживанню в умовах патологічного процесу. Висока ефективність метаболічних лікарських засобів зумовлена їх властивістю регулювати порушений обмін речовин, проявляючи нормалізуючий ефект на функцію органів і систем організму (43). Ці препарати не впливають на причинні фактори розвитку кардіальної патології, але суттєво покращують метаболічні порушення, які пов'язують з патогенезом МС (11, 12, 30). До таких засобів відносяться триметазидин (предуктал) та мілдронат (44). У хворих з МС змінюються функціональні показники серця (систолична і діастолічна функції), незважаючи на відсутність ішемічної хвороби серця (32). Залучення до антигіпертензивної медикаментозної терапії хворим з МС препаратів метаболічної дії триметазидину (предукталу) та мілдронату сприяє підвищенню антигіпертен-

зивного ефекту та поліпшенню ліпідного профілю крові.

Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця приводять до зміни обміну речовин у міокарді (1), тому виникає необхідність застосування препаратів, які нормалізують порушений обмін (триметазидин, тіотриазолін, кверцетин, таурин).

Метаболічна клініко-фармакологічна активність триметазидину (предукталу), зумовлена у першу чергу кардіопротекторними властивостями (5, 42). Таблетки триметазидину (предукталу) по 35 мг повністю і швидко адсорбуються із травного каналу, комплексоутворення з білками плазми крові слабе, що забезпечує швидке проникнення препарату в тканини. Активна концентрація в крові даного препарату залишається протягом 11–12 годин, що дозволяє застосовувати препарат 2 рази на добу (57).

Метаболічні ефекти триметазидину (предукталу) обумовлені нормалізацією енергетичного, жирового і вуглеводного обміну речовин, перекисного окислення ліпідів, які порушені при ІХС, інфаркті міокарда. При гіпоксії в міокарді накопичуються вільні жирні кислоти, які гальмують гліколіз та приводять до зниження утворення АТФ, ослаблення скорочувальної здатності міокарда, ушкодження клітинних мембран. Триметазидин оптимізує метаболізм міокарда шляхом пригнічення 3-кетואцил-КоА-тіолази (3-КАТ), в результаті чого блокується окислювання жирних кислот (52), метаболізм при цьому переключається з

окиснення жирних кислот на окислювання глюкози, що запобігає розвитку внутрішньоклітинного ацидозу і перевантаження міокарда іонами кальцію, забезпечує підтримку продукції АТФ і збереження скорочувальної функції (28). Предуктал володіє непрямою антиоксидантною дією, яка є результатом зниження активації тих клітин, які беруть участь в утворенні вільних радикалів, а також покращує функцію ендотелію (3). Внаслідок впливу на перекисне окислення ліпідів триметазидин змінює синтез арахідонової кислоти і зменшує утворення тромбоксану А<sub>2</sub>, знижує агрегацію тромбоцитів. В умовах ішемії міокарда під дією цього препарату збільшується тривалість електричного потенціалу, зменшується вихід креатинфосфату із клітин, а також вираженість ішемічних ушкоджень міокарда (19, 53). При цьому препарат не викликав яких-небудь побічних ефектів у діяльності серця та стану гемодинаміки.

Додавання триметазидину до традиційної терапії приводить до більш швидкого зменшення добового числа нападів стенокардії з наростанням ефективності препарату протягом всього періоду спостереження (39). У хворих з тяжкою ішемією міокарда ізосорбідну мононітрат і амлодипін болю не усували, а додавання даного лікарського засобу зменшувало ангінальний біль, поліпшувало клінічну картину, показники ЕКГ (51).

При стенокардії з супутнім цукровим діабетом триметазидин сповільнює бета-окислення жирних кислот і підсилює катаболізм глюкози, перешкоджаючи метаболічному ушкодженню міокарда, чим і пояснюється виражений лікувальний ефект препарату (40). Лікування хворих на ІХС метаболічними засобами розраховано як на збільшення кровопостачання до ішемізованого міокарда, так і на підвищення стійкості кардіоміоцитів до транзиторної ішемії. Триметазидин також активує обмін фосfolіпідів, що забезпечує захист мембран клітин організму. Препарат забезпечує повну взаємодоповнюючу ефективність у комбінованій терапії з бета-адреноблокаторами, антагоністами кальцію, нітратами (23).

Монотерапія триметазидином сприяє значному цитопротекторному ефекту, а антиагрегаційний ефект пентоксифіліну є оптимальним доповненням до його цитопротекторної дії. Така комбінація безпечна для хворих (26).

Застосування триметазидину в комбінації з

інгібітором АПФ периндоприлом у хворих із серцевою недостатністю в післяінфарктному періоді значно прискорювало метаболізм глюкози в зоні ішемії при порівнянні з монотерапією триметазидином. При цьому помітно знизилась екстракція вільних жирних кислот з одночасним відновленням їх утилізації. Зазначені зміни сприяють поліпшенню систолічної функції лівого шлуночка. Лікування триметазидином протягом 6 місяців не супроводжувалось якими-небудь побічними ефектами (45).

Нормалізація нейрогуморальної активності та функції лівого шлуночка і усунення ендотеліальних дисфункцій у хворих на гіпертонічну хворобу виявились більш ефективними при застосуванні периндоприлу в комбінації з триметазидином. Перераховані зміни супроводжувались покращенням системної гемодинаміки при одночасному зниженні об'ємних показників лівого шлуночка і маси міокарда, що було наслідком розвантаження лівого шлуночка по шляхах відтоку та збільшенням об'ємів регіонального кровообігу (17).

У роботах (46, 55) показано, що антиішемічна дія триметазидину еквівалентна відомим гемодинамічним засобам (бета-блокаторам, антагоністам кальцію), але при цьому препарат краще переноситься. Триметазидин ефективний як при монотерапії, так і в комбінації з традиційними антиангінальними засобами. Препарат з модифікованим вивільненням триметазидину забезпечує ефективну концентрацію діючої речовини в плазмі крові, що є вищою в порівнянні з його короткодійною формою. Крім того, при модифікованому вивільненні триметазидину період його стійкої концентрації в плазмі крові подовжується, а концентрація в крові в ранковій "ішемічній" години, коли ризик розвитку загострень ІХС максимальний – підвищується на 60% в порівнянні з формою сповільненого вивільнення (49, 50).

Триметазидин рекомендований Європейським товариством кардіологів для лікування хворих стабільною стенокардією (48). Відповідно цих рекомендацій препарат можна застосовувати в комбінації з гемодинамічно активними засобами, тому що його головний ефект не опосередкований зниженням ЧСС або АТ. Метаболічно активні засоби слід призначати в якості додаткової терапії у випадку непереносимості традиційних антиангінальних препаратів.

В клінічних дослідженнях (38) доведено, що в ішемічному пошкодженні міокарда велику роль відіграють процеси вільнорадикального окислення ліпідів. При багатьох серцево-судинних захворюваннях, зв'язаних з підвищенням активності перекисного окислення ліпідів, першопричиною виникаючих порушень є гіпоксія. Окислюваний стрес, який приводить до різкої інтенсифікації вільнорадикальних процесів в організмі, є наслідком посиленого утворення активних форм кисню (АФК), а також потенціальних ендогенних прооксидантів (пероксиду водню) і органічних вільних радикалів (радикалів ненасичених ліпідів). Детоксикація АФК і вільних радикалів в клітині являє собою багатоступеневий процес, в якому беруть участь низькомолекулярні антиоксиданти і антиоксидантні ферменти.

Активізація вільнорадикальних процесів в зоні ішемії прискорює некротичну дегенерацію ішемізованих клітин, внаслідок чого блокада вільно радикальних реакцій може сприяти зменшенню наслідків ішемічного ушкодження. Регуляція процесів вільнорадикального окислення знаходиться під контролем таких ферментів як супероксиддисмутаза і глутатіонпероксидаза, активність яких в умовах ішемії помітно знижується. Гордеевым И.Г. и др. (8) показано, що в групі пацієнтів із стабільною стенокардією, які отримували як мілдронат, так і триметазидин (предуктал), спостерігається достовірне зниження в крові продуктів ПОЛ (малонового альдегіду) за рахунок активації захисних антиоксидантних ферментів, тому що в обох групах підвищувались рівні супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази.

В процесі проведення хірургічних методів ревазуляризації міокарда неминує виникати інтраопераційна ішемія міокарда, що в свою чергу сприяє активації вільнорадикальних процесів в кардіоміоцитах. На фоні лікування мілдронатом і триметазидином в першу добу після ревазуляризації спостерігається підвищення активності захисних ферментів, внаслідок чого відбувається зниження активності процесів ПОЛ і пошкоджуючої дії вільних радикалів на кардіоміоцити.

Підвищувати ефективність утилізації кисню міокардіальною тканиною при лікуванні ІХС можуть цитопротектори триметазидин і мілдронат. Вони блокують окислення жирних кислот в ішемізованих кардіоміоцитах, впливаючи на основну ланку метаболізму міокарда в

умовах ішемії. На відміну від триметазидину дія мілдронату проявляється в блокаді біосинтезу переносника жирних кислот через мітохондріальну мембрану, тобто в пригніченні транспорту жирних кислот, а також в збільшенні використання хімічно зв'язаного кисню (16). Мілдронат блокує в організмі синтез карнітину, внаслідок чого в цитозолі знижується швидкість транспорту жирних кислот в мітохондрії, а це сприяє відновленню транспорту уже утвореного АТФ в цитозоль (1, 9, 35).

Мілдронат стимулює синтез оксиду азоту (NO), що нормалізує функціональний стан ендотелію судин і судинний тонус, знижує агрегацію тромбоцитів. Підвищення біодоступності NO на фоні застосування мілдронату обумовлене зменшенням інтенсивності вільно-радикальної інактивації NO (16, 37). В багаточисленних наукових дослідженнях показано, що застосування мілдронату при стабільній стенокардії знижує частоту нападів стенокардії, підвищує толерантність хворих до фізичних навантажень і знижує середньодобове споживання короткодійних нітратів (15). Згідно результатів клінічних досліджень Дамбрової М. та ін. (9) застосування мілдронату в комплексній терапії уже після 10-денного курсу захищає ішемізовану зону міокарда від загибелі: як в умовах кисневого голодування, так і після відновлення кровообігу. Установлено, що мілдронат знижує вираженість клінічних проявів хронічної серцевої недостатності, покращує якість життя пацієнтів, зменшує периферичний опір артерій (27).

Включення мілдронату в курс терапії лакунарного інсульту завдяки його антиоксидантним і ноотропним властивостям є доцільним і патогенетично виправданим (37).

Застосування мілдронату в комплексній терапії діабетичної периферичної нейропатії сприятливо впливає на показники вуглеводного і ліпідного обміну, покращує якість життя пацієнтів з цукровим діабетом другого типу (36).

При важкому (III-IV ФК) і тривалому перебігу стенокардії напруги при наявності таких факторів ризику як ожиріння, артеріальна гіпертензія, тютюнопаління спостерігається достовірне підвищення рівнів секретії туморнекротичного фактору альфа та інтерлейкіну-6, що свідчить про загострення та прогресування хронічного запального процесу в судинах і поглиблення мембранодеструктивних порушень в клітинах (6).

В умовах гіпоксії у хворих з кардіопульмональною патологією анаеробний гліколіз залишається основним джерелом АТФ, при цьому окислення жирних кислот протікає неповністю. Вихід лактату із клітини і накопичення іонів  $H^+$ , а також ПОЛ приводять до збільшення ацидозу і порушення проникності клітинних мембран. Це приводить до порушення роботи різних ферментних систем, накопичення  $Na^+$  і  $Ca^{2+}$  в цитоплазмі, і втрати внутрішньоклітинного  $K^+$ . Застосування мілдронату у таких хворих зменшувало частоту, тривалість і інтенсивність ангінального синдрому. Побічні явища не спостерігались (19).

Довготривала антигіпертензивна терапія еналаприлом та метопрололом у хворих на гіпертонічну хворобу, обтяжену ХСН, віком 70–89 років, забезпечувала адекватний контроль артеріального тиску без розвитку клінічно значущих побічних явищ. Додаткове призначення препарату метаболічної дії триметазидину супроводжувалось більш вираженою позитивною динамікою порівняно зі стандартною терапією (10).

Оптимальним ефектом метаболічної терапії вважають покращення ефективності поглинання кисню міокардом в умовах ішемії (47, 54). Останнім часом метаболічна терапія стала використовуватися у лікуванні коронарогенної серцевої недостатності (2).

До кардіопротекторів із прямою дією належить і тіотриазолін – вітчизняний препарат, що є класичним антиоксидантом, який зменшує потребу міокарда в кисні, стабілізує мембрани кардіоміоцитів, має виражену анаболічну здатність. При лікуванні хворих із постінфарктним кардіосклерозом тіотриазолін покращував систолічну і діастолічну функцію лівого шлуночка. У хворих на ІХС незалежно від функціонально класу стенокардії в поєднанні з гіпертонічною хворобою при застосуванні тіотриазоліну зменшувалась кількість ангінозних нападів, збільшувалась толерантність до фізичних навантажень і зменшувалась гіперліпідемія (31).

У хворих з діагнозом "ІХС: стабільна стенокардія напруження II–III ФК" тіотриазолін покращував клінічні параметри та якість життя. Препарат потенціював вплив нітратів,  $\beta$ -адреноблокаторів, інгібіторів АПФ, антагоністів кальцію, діуретиків при лікуванні хворих стенокардією напруги (30). Застосування тіотриазоліну покращує клінічний стан і якість життя хворих після перенесеного гострого інфаркту міокарда, функціональний стан міокарда лівого

шлуночка за рахунок зменшення порожнини лівого шлуночка і збільшення його інотропної функції. При лікуванні тіотриазоліном не виникали серйозні ускладнення і побічні реакції (29).

При ішемічній хворобі серця застосування препаратів з мембранопротекторними властивостями сприяє захисту мембранних систем за допомогою зменшення ступеня їх ушкодження, запобігання переходу оборотних змін в необоротні. В основі протиішемічної дії тіотриазоліну лежить здатність зменшувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса, підсилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, збільшувати внутрішньоклітинний фонд АТФ (22). В ішемізованих тканинах тіотриазолін суттєво підвищує рівень РНК, активує процеси протеїнсинтезу, що вказує на стимулювання процесів адаптації, які забезпечують перебудову метаболізму клітин в умовах гіпоксії без підвищення потреби в кисні (24, 25).

Волошин Н.А. та ін. (4) вказують на можливість поліпшення насосної функції лівого шлуночка у процесі застосування препаратів із метаболічним і антиоксидантним ефектом при гострому коронарному синдромі.

В клінічних дослідженнях Свищенко Є.П. та ін. (33) показано, що тіотриазолін поліпшує клінічний перебіг нестабільної стенокардії за рахунок зменшення частоти і тривалості ангінозних нападів, зменшує кількість, середню і сумарну тривалість епізодів больової і безбольової ішемії міокарду, сприяє зниженню рівня СРБ – маркеру системного запалення при ІХС. Отже, включення тіотриазоліну в схему терапії хворих із нестабільною стенокардією сприяє оптимізації лікування цього захворювання.

В останній час вважається особливо перспективним шлях покращення енергозабезпечення клітин за допомогою стимуляції метаболічного ланцюга циклу Кребса. Такий ефект може бути досягнутий при використанні сукцинатвмісних речовин, зокрема 3-окси-6-метил-2-етилпіридину сукцинату. Цикл трикарбонових кислот є центром, в якому сходяться всі метаболічні шляхи і де відбувається кінцеве окислення ацетил-КоА, який утворюється із вуглеводів, жирних кислот і деяких амінокислот при їх біологічному окисленні. Продукція енергії у вигляді АТФ в мітохондріях клітин обмежується кількістю ацетил-КоА. При адекватному постачанні тканин киснем ацетил-КоА утворюється внаслідок аеробного гліколізу, анаеробного гліколізу і при  $\beta$ -

окисленні жирних кислот. Нестача кисню веде до швидкого виснаження клітинних запасів макроергів і пошкодження процесів енергоутворення з послідуною загибеллю самої клітини. На ефективність стандартної фармакотерапії при ішемії проявляє суттєвий вплив порушення енергетичного обміну, що веде у першу чергу до активації  $\beta$ -окислення жирних кислот і накопичення вільних радикалів. Збільшується проникність клітинних мембран, вивільнюються внутрішньоклітинні ферменти, накопичуються іони кальцію і як наслідок порушується іотропна функція міокарду. Відновлення кровообігу в інфаркт-відповідальній артерії може сприяти небажаним біохімічним процесам, властивим реперфузії міокарду. У зв'язку з цим протягом останніх десятиліть проводились пошуки препаратів, які впливали б на енергетичний обмін ішемізованих кардіоміоцитів і не проявляли б несприятливої дії на гемодинамічні показники (38).

Найбільш перспективним препаратом із групи антиоксидантів, які можна використовувати в кардіології, є мексикор (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат) (7, 34, 41).

Проведеними дослідженнями встановлено, що метаболітні препарати тіотриазолін та кверцетин суттєво не впливають на антигіпертензивну дію карведилолу. В той же час дані медика-

менти проявляють позитивний ефект на досліджувані показники, зокрема, осмотичні властивості еритроцитів, жирнокислотний склад нирок, перекисне окислення ліпідів, електронномікроскопічну структуру міокарду щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ).

Сумісне застосування антигіпертензивного препарату карведилолу з тіотриазоліном і лізиноприлу з кверцетином проявляло більш виражений нормалізуючий ефект на вищезазначені показники. Кверцетин та тіотриазолін при сумісному застосуванні з лізиноприлом або карведилолом у щурів зі САГ більш виражено нормалізують фізіологічні, біохімічні і морфологічні показники. При одночасному застосуванні лізиноприлу та тіотриазоліну більш виражено нормалізується фракція викиду, маса міокарда лівого шлуночка та індекс міокарда лівого шлуночка (13, 14).

Таким чином, узагальнені в цьому огляді дані про кардіотропні властивості препаратів метаболічної дії – триметазидину, мілдронату, тіотриазоліну, кверцетину, мексикору переконливо вказують на необхідність більш широкого їх застосування в клінічній практиці для лікування ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, а також артеріальної гіпертензії в комбінації з іншими серцево-судинними засобами.

## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

*И.С. Чекман, Л.И. Казак, Н.Д. Реплячук, А.С. Свинцицкий, М.И. Загородный*

*Резюме. В обзорной статье обобщены данные литературы и результаты собственных исследований, которые касаются влияния метаболитных препаратов на эффективность антиангинальных и антигипертензивных препаратов у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Установлено, что использование тиотриазолина совместно с липрилом или карведилолом у больных с артериальной гипертензией более выражено уменьшает негативные изменения в миокарде этих пациентов, улучшает показатели кардиогемодинамики.*

*Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, препараты метаболического действия.*

## CLINICAL-PHARMACEUTICAL PROPERTIES OF METABOLIC DRUGS

*Kazak L. I., Chekman I. S., Replyanchuk N. D., Svintsitskiy A. S., Zagorodnyy M. I.*

*Abstract. Scientific publications and self research which concern with effect of metabolic drugs on antianginal and antihypertension drugs efficiency in patients with ischemia and arterial hypertension data are generalized in this review. It was found that application of thiotriazoline with lipril or carvedilol on patients with arterial hypertension majorly lowers negative changes in myocardium of patients, improves cardiogemodynamics rate.*

*Key words: ischemic heart disease, arterial hypertension, preparations with metabolic activity.*

*Список літератури у редакції: visnyk\_nmu@mail.ru*