

А.С. Свінцицький, М.І. Загородний

Національний  
медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ ВИКЛАДАННЯ ПИТАНЬ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У РАМКАХ ДИСЦИПЛІНИ «ВНУТРІШНЯ МЕДИЦИНА»

### Резюме

У статті проаналізовано досвід викладання на кафедрі внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця питань клінічної фармакології метаболічних препаратів у рамках навчальної дисципліни «Внутрішня медицина». Наведена сучасна класифікація даної групи лікарських засобів, їх клініко-фармакологічні властивості, результати власних досліджень із застосування цих медикаментів у лікуванні артеріальної гіпертензії та остеоартрозу, а також у профілактиці гастропатій, зумовлених прийомом нестероїдних протизапальних препаратів.

### Ключові слова

Метаболічні препарати, кверцетин, тіотриазолін, наукові дослідження, педагогічний процес.

Метаболічними (природними) препаратами називають лікарські засоби (ЛЗ), які за своєю хімічною структурою подібні до речовин організму. Останніми роками їх все частіше застосовують у медичній практиці. Ще на XIII Міжнародному конгресі фармакологів, який відбувся в 1998 році в Мюнхені (Німеччина), було відмічено, що в XXI столітті вони стануть предметом багатьох наукових досліджень і активно впроваджуватимуться до практичної охорони здоров'я [9, 20, 21, 24, 29, 32].

Це зумовлює необхідність більш ґрунтовно висвітлювати питання клінічної фармакології метаболічних препаратів на лекціях і практичних заняттях із метою акцентувати увагу студентів на важливості детального вивчення даної групи ЛЗ.

Для майбутніх лікарів, які опановують основи внутрішньої медицини, важливим є засвоєння клініко-фармакологічної **класифікації метаболічних препаратів** [6, 24, 30]:

1. Субстрати енергетичного обміну, які впливають на різні його етапи:

1.1. Макроергічні сполуки: АТФ-лонг, АДФ, АМФ, аденозин, гуанозин, інозин (рибоксин), креатинфосфат.

1.2. Метаболіти гліколізу та пентозофосфатного циклу: гліцеральальдегід-3-фосфат, фруктозо-1,6-дифосфат, гексозофосфат, фосфоенолпіруват та інші.

1.3. Субстрати циклу трикарбонових кислот: бурштинова кислота та її похідні (натрію сукцинат, калію сукцинат, етилметилгідрокси-

пиридину сукцинат); малонова кислота та її похідні (калію малонат, натрію малонат); α-кетоглутарова і фумарова кислоти.

2. Ферменти і коферменти енергетичного обміну: нікотинамід, нікотинамідаденіндинуклеотид, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат, цитохром с, убіхінон.

3. Субстрати і модулятори ліпідного обміну:

3.1. Субстрати обміну ліпідів: фосфоліпіди, ліпін.

3.2. Модулятори ліпідного обміну: карнітин та його похідні, мілдронат.

4. Антиоксиданти: кверцетин, рутин, тіотриазолін, триметазидин та інші.

5. Засоби корекції білкового обміну:

5.1. Пуринові та піримідинові основи та їх похідні: метилурацил, карбіцил, фолієва та оротова кислоти, нуклеїнат натрію.

5.2. Глютамінова та аспарагінова кислоти та їх похідні: аспарагінат калію і магнію.

5.3. Гліцин та його похідні: триметилгіліцину цитрат.

5.4. Цистеїн та його похідні: ацетилцистеїн, таурин.

6. Дипептиди: карнозин, N-ацетил-L-аспартил-L-глутамінової кислоти та інші.

7. Модулятори NO-синтетази: L-аргінін, N-нітро-L-аргінін та інші.

8. Амінокислоти: метіонін, триптофан, таурин, валін, лейцин, ізoleyцин.

9. γ-аміномасляна кислота та її похідні: оксибутират натрію.

10. Вітамінні та гормональні препарати.

11. Препарати лікарських рослин: серцеві глікозиди, кратал та інші.

**Клініко-фармакологічні властивості метаболічних препаратів.** На лекціях і практичних заняттях звертається увага студентів, що метаболічні препарати проявляють різнобічну клініко-фармакологічну активність. Її широкий спектр і висока лікувальна ефективність зумовлена здатністю даних медикаментів регулювати білковий, ліпідний, вуглеводний, енергетичний, мікроелементний обмін речовин, відновлювати порушення, що мають місце при захворюваннях. Висока безпечність спричинена низькою токсичністю цих ЛЗ.

Для метаболічних препаратів характерна позитивна взаємодія з іншими ліками, що дає можливість широко їх застосовувати в комбінованій фармакотерапії, особливо в людей похилого віку. Оптимальна фармакоекономічна характеристика (ефективність ↔ безпечність ↔ ціна) також обґрунтовує доцільність використання даних ЛЗ у лікуванні хворих із різними захворюваннями внутрішніх органів.

На кафедрі внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця протягом багатьох років проводяться дослідження з вивчення клініко-фармакологічних властивостей метаболічних препаратів, співставляючи результати експериментальних робіт із даними клінічних спостережень.

Одним із таких ЛЗ є тіотриазолін, що проявляє різнобічну фармакологічну активність і широко застосовується в клінічній практиці [2, 26].

Останніми роками метаболічні препарати (триметазидин, тіотриазолін та інші) почали активно використовувати разом з антигіпертензивними ЛЗ для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) [1, 22, 28]. У науковій літературі є поодинокі дослідження з вивчення ефективності такої комбінації. У цьому аспекті заслуговує на увагу робота Л.М. Єни і В.М. Грушевської. Автори встановили, що додаткове призначення препарату метаболічної дії триметазидину за умов поєданого застосування з еналаприлом і метопрололом сприяло збільшенню фракції викиду, показника співвідношення максимальної швидкості раннього та пізнього наповнення лівого шлуночка (ЛШ), більш виражено нормалізувалися параметри діяльності серця та стану гемодинаміки у хворих віком 70-89 років з АГ 1-2 ступенів [10].

При розгляді стратегій лікування АГ студентам необхідно наголосити, що співробітниками кафедри проведені експериментальні, клінічні, а також квантово-фармакологічні дослідження тіотриазоліну за умов поєданого застосування з карведилолом або лізиноприлом.

Карведилол, тіотриазолін та їх спільне використання проявляють нормалізуючий вплив на кількісну щільність ядер кардіоміоцитів і концентрацію РНК в ядрах серцевого м'яза щурів зі спонтанною АГ [12].

У кардіоміоцитах щурів виявлялися ознаки пошкодження ультраструктури ядер, скоротливого та енергетичного апаратів. Перескорочення та дез-

інтеграція міофібрил призводить до ураження вставних дисків. У мітохондріях відбуваються як компенсаторно-адаптаційні, так й дистрофічно-деструктивні процеси. Мають місце зміни ультраструктури гемомікроциркуляторного русла з розвитком гіпоксії та порушення трофіки міокарда. Вищезазначені факти свідчать про значні порушення в усіх органах міокарда з розвитком не лише морфологічних ушкоджень, але й функціональних, що призводить до погіршення гемодинаміки, виникнення серцевої недостатності. Лізиноприл, карведилол і тіотриазолін сприяють певній нормалізації ультраструктури міокарда. Поєдане застосування лізиноприлу або карведилолу з тіотриазоліном має більш виражений лікувальний ефект на неї [4, 5, 11].

Лізиноприл проявляє нормалізуючу дію на функціональні та морфологічні показники стану серця, стан гемодинаміки, виявляє позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання у хворих з АГ II стадії. При одночасному застосуванні лізиноприлу та тіотриазоліну більш виражено нормалізується фракція викиду, маса міокарда ЛШ та її індекс у даних пацієнтів. Карведилол при поєданому застосуванні з тіотриазоліном у хворих з АГ ефективніше впливає на добовий систолічний та діастолічний тиск порівняно з його ізольованим прийомом.

У цієї категорії пацієнтів поєдане застосування карведилолу з тіотриазоліном викликало більш виражений нормалізуючий вплив на гіпертрофію ЛШ, товщини міжшлуночкової перетинки і задньої стінки ЛШ, відносну товщину стінок ЛШ, масу міокарда ЛШ та її індекс порівняно з призначенням лише карведилолу або базової терапії, що зумовлено як клініко-фармакологічними властивостями карведилолу, так й тіотриазоліну. При такій комбінації медикаментів відмічається більш виражена нормалізація часу ізвольометричного розслаблення ЛШ та часу уповільненого раннього діастолічного потоку, а також ендотеліозалежної та ендотелінезалежної вазодилатації судин [13].

Варто акцентувати увагу студентів й на результатах досліджень із вивчення квантово-хімічних властивостей тіотриазоліну, карведилолу й лізиноприлу. Встановлено, що більш виражена фармакологічна активність карведилолу спричинена його квантово-хімічними властивостями: енергією міжмолекулярних взаємодій у водному середовищі, високою електронодонорною здатністю і можливістю утворення міцних зв'язків з активними групами адренорецепторів. Розгалужений N-алкільний радикал і більша площа поверхні гідрофобної частини карведилолу сприяє посиленню взаємодій із гідрофобними ділянками β-адренорецептора, підвищуючи його блокаду (афінність) [16].

Електронодонорним центром у молекулі лізиноприлу є аміногрупа в складі лізинового фрагменту, а електроноакцепторним – карбонільна

група. Місцями протонування в дослідженій молекулі є карбонільні атоми кисню та атом азоту аміногрупи. Наявність атомів азоту та кисню сприяє поляризації молекули лізіноприлу, про що свідчить значення дипольного моменту, та зумовлює відсутність метаболізму цього ЛЗ в печінці. Ці квантово-хімічні показники лізіноприлу, а також загальна енергія, енергія зв'язування, електронна енергія, енергія між'ядерної взаємодії та площа поверхні гідрофобної частини молекули даного інгібітору АПФ зумовлюють виражену фармакологічну активність [17].

Значна конформаційна лабільність молекули тіотриазоліну та різниця в електронодонорних властивостях різних конформерів свідчать, що ця сполука шляхом конформаційних перетворень ефективно взаємодіє з біомолекулами, біомембранами. Взаємодія тіотриазоліну з білками, протеїнами, мембранами сприяє утворенню стійких комплексів, які можуть викликати зміни в тканинах організму. Його молекула утворює активні депротоновані форми через наявність груп NH або OH-зв'язків. Завдяки депротонізації молекули тіотриазоліну забезпечується його виражена фармакологічна активність, що зумовлює фармакотерапевтичну ефективність даного ЛЗ [8].

Співробітниками кафедри також активно досліджувався флавоноїд кверцетин – похідне фенолів, який проявляє антиоксидантну, мембраностабілізуючу, гіпохолестеринемічну, антитоксичну дію, нормалізує функцію печінки, обмін речовин в організмі [7, 19, 23]. Розроблена його нова лікарська форма для внутрішньовенного введення – корвітин, який має виражений антиоксидантний ефект, пригнічує активність мембранозв'язувального ферменту ліпооксигенази, сприяє синтезу оксиду азоту, у хворих на гострий інфаркт міокарда зменшує розміри пошкодження серцевого м'яза, покращує насосну функцію серця [3, 25, 27, 31].

Кверцетин покращує функцію субпопуляцій клітин системи імунітету (фагоцитоз, Т- і В-лімфоцитів), зменшує явища вторинного імунodefіциту і захворюваність на гострі респіраторні вірусні захворювання в дітей. Антиоксидантна активність біофлавоноїдів, особливо кверцетину, зумовлена їх властивістю активувати власні антиоксидантні системи організму (каталазна, супероксиддисмутаза). Гальмуючий вплив флавоноїдів на окислювання ліпопротеїдів низької щільності *in vitro* та *in vivo* не лише сприяє протиатеросклеротичній дії, але й знижує ризик виникнення серцево-судинних захворювань. Кверцетин сприяє стабілізації та нормалізації функції мембран шляхом безпосередньої біохімічної взаємодії з ними. Крім цього, він пригнічує активність фосфодіестерази, що сприяє накопиченню в клітинах основного внутрішньоклітинного медіатора – циклічного АМФ. Для кверцетину характерна протизапальна й протиалергічна дії [3, 27].

Ознайомлюючи студентів з особливостями застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) при лікуванні ревматичних захворювань, необхідно звернути увагу молоді на результати досліджень із клінічної ефективності кверцетину з попередження негативного впливу вищезазначених ЛЗ на слизову оболонку шлунка тварин і людей.

Показано, що диклофенак натрію при пероральному введенні щурам через 24 год. призводить до виникнення в шлунку тварин виразок і петехій у 100%, ерозій – у 87,5%. При цьому через 72 год. кількість виразок і петехій зменшується, а кількість ерозій збільшується. Кверцетин (100 мг/кг маси) при профілактичному введенні зменшує кількість виразок на 75%, петехій – на 12,5%, ерозій – на 37,5%, викликаних диклофенаком натрію. Він при лікувальному введенні також суттєво зменшує кількість виразок, петехій та ерозій, спричинених диклофенаком натрію, сприяючи їх більш швидкому загоєнню [18].

У клінічних дослідженнях, проведених на 106 хворих на остеоартроз, встановлено, що комбінована терапія диклофенаком натрію і кверцетином більш ефективна, ніж монотерапія цими ЛЗ. Больовий індекс зменшувався на 85,7% при поєднаному застосуванні медикаментів, на 76,1% – диклофенаку натрію, на 32,8% – кверцетину. Така ж тенденція в лікуванні остеоартрозу даними ЛЗ спостерігалась за показниками суглобового індексу, індексу набряку суглобів, динаміки болю за візуальною аналоговою шкалою, а також за параметрами якості життя.

При цьому варто зауважити, що диклофенак натрію при тритижневому пероральному прийомі призводить до виникнення ерозій у 41,1%, виразок – у 14,7%, диспептичного синдрому – у 26,4% хворих із низьким ризиком НПЗП-гастропатії. У групі пацієнтів, яким одночасно з ним призначали кверцетин, лише в 7,3% осіб виникали ерозії, у 2,4% – виразки, у 4,8% – диспептичні явища [14, 15].

### Висновки

При викладанні різних розділів навчальної дисципліни «Внутрішня медицина» на лекціях і практичних заняттях необхідно звертати увагу студентів на питання клінічної фармакології метаболічних препаратів, ефективність поєднаного застосування тіотриазоліну разом з антигіпертензивними ЛЗ (карведилолом, лізіноприлом) при лікуванні АГ, а також здатність кверцетину зменшувати негативну дію диклофенаку натрію на слизову оболонку шлунка у хворих на остеоартроз.

## Список використаної літератури

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденной миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [Текст] / Е.Н. Амосова // Украинський кардіологічний журнал. – 2012. – №4. – С. 86-92.
2. Беленичев І.Ф. Порівняльна оцінка антиоксидантної і протийшемічної активності тіотриазоліну і пірацетаму за умов експериментальної ішемії головного мозку [Текст] / І.Ф. Беленичев // Одеський медичний журнал. – 1999. – №4. – С. 28-31.
3. Биофлавоноиды как органопротекторы. Кверцетин, корвитин, квертин [Текст] / Н.П. Максютин, А.А. Мойбенко, Н.А. Мохорт [и др.]. – К.: Наукова думка, 2012. – 274 с.
4. Вплив карведилолу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією [Текст] / М.І. Загородний, Т.П. Куфтирева, Л.О. Стеченко, А.С. Свінцицький // Український кардіологічний журнал. – 2008. – №6. – С. 79-83.
5. Вплив ліпрілу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією [Текст] / М.І. Загородний, Л.О. Стеченко, Т.П. Куфтирева, А.С. Свінцицький // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2008. – №5-6. – С. 82-87.
6. Галенко-Ярошевский П.А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии [Текст] / П.А. Галенко-Ярошевский, И.С. Чекман, Н.А. Горчакова. – М.: Медицина, 2001. – 240 с.
7. Георгиевский В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений [Текст] / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комиссаренко, С.Е. Дмитрук. – Новосибирск: Сибирское отделение РАН, 1990. – 327 с.
8. Дослідження квантово-хімічних властивостей та просторової структури тіотриазоліну: квантово-фармакологічний аспект [Текст] / М.І. Загородний, І.С. Чекман, Л.І. Кучеренко [та ін.] // Запорозький медичний журнал. – 2006. – №6. – С. 128-135.
9. Ена Л.М. Механизмы действия и перспективы применения препаратов метаболитной терапии ишемической болезни сердца [Текст] / Л.М. Ена, П.П. Чайло, А.М. Христофорова // Украинський кардіологічний журнал. – 2006. – №5. – С. 100-105.
10. Ена Л.М. Гіпертонічна хвороба та діастолічна дисфункція в старечому віці: вплив тривалої комбінованої антигіпертензивної та метаболітної терапії [Текст] / Л.М. Ена, В.М. Грушовська // Серце і судини. – 2010. – №2. – С. 90-96.
11. Загородний М.І. Вплив інгібіторів ангиотензин-перетворюючого ферменту на морфологічну структуру міокарда і судин у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією [Текст] / А.С. Свінцицький, А.І. Тертишна, М.І. Загородний // Ліки. – 2007. – №1-2. – С. 15-19.
12. Загородний М.І. Вплив карведилолу при поєднаному застосуванні з кверцетином і тіотриазоліном на щільність ядер та концентрацію РНК в ядрах кардіоміоцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією [Текст] / М.І. Загородний // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2010. – №3-4. – С. 91-95.
13. Загородний М.І. Вплив карведилолу та тіотриазоліну на показники системної кардіогемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією [Текст] / М.І. Загородний // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – №3-4. – С. 34-37.
14. Загородний М.І. Вплив кверцетину на НПЗП-гастропатії, викликані диклофенаком натрію, у хворих на остеоартроз [Текст] / М.І. Загородний // Ліки. – 2003. – №3-4. – С. 129-134.
15. Загородний М.І. Вплив кверцетину на ulcerогенний ефект диклофенаку натрію [Текст] / М.І. Загородний // Лікарська справа. – 2003. – №1-2. – С. 96-99.
16. Загородний М.І. Квантово-фармакологічні властивості корвазану (карведилолу) [Текст] / М.І. Загородний // Доповіді Національної академії наук України. – 2007. – №6. – С. 183-187.
17. Загородний М.І. Квантово-фармакологічні властивості ліпрілу [Текст] / М.І. Загородний // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2007. – №4. – С. 82-86.
18. Загородний М.І. Влияние кверцетина, диклофенака натрия и их комбинаций на биохимические показатели крови при экспериментальном остеоартрозе [Текст] / М.І. Загородний, А.М. Магомедов, А.А. Бурьянов // Літопис травматології та ортопедії. – 2003. – №1-2. – С. 16-20.
19. Ковалев В.Б. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетин [Текст] / В.Б. Ковалев, В.В. Ковган, Е.Ю. Колчина // Український медичний альманах. – 1999. – №4. – С. 176-184.
20. Коваленко В.Н. Метаболическая терапия у больных с ишемической болезнью сердца с позиций доказательной медицины [Текст] / В.Н. Коваленко // Украинський кардіологічний журнал. – 2006. – №6. – С. 82-88.
21. Коркушко О.В. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в терапии больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста [Текст] / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Украинський радіологічний журнал. – 2002. – №6. – С. 34-40.
22. Лишневская В.Ю. Выбор оптимальной метаболической терапии у больных ИБС пожилого возраста [Текст] / В.Ю. Лишневская, М.С. Папуга, В.А. Ельникова // Практична ангіологія. – 2006. – №3. – С. 3-6.
23. Максютин Н.П. Флаванойд кверцетин [Текст] / Н.П. Максютин // Фармацевтичний журнал. – 1993. – №4. – С. 80-83.
24. Метаболитотропные препараты [Текст] / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев [и др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.
25. Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та гострою серцевою недостатністю [Текст] / О.М. Пархоменко, С.М. Кожухов, О.І. Іркін, Я.М. Лутай // Український медичний часопис. – 2010. – №4. – С. 34-37.
26. Тиотриазолин. Фармакологические аспекты и клиническое применение [Текст] / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.]. – Львов, Запорожье: НАУТИЛУС, 2005. – 156 с.
27. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца [Текст] / А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко [и др.]. – К.: Наукова думка, 2008. – 520 с.
28. Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial [Text] / U. Hauf-Zachariou, R.A. Blackwood, K.A. Gunawardena [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1997. – Vol. 52. – P. 95-100.
29. Dery J.M. Trimetazidine – a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina [Text] / J.M. Dery, P. Selier, S. Penafazie // Brit. Clin. Pharm. – 1994. – Vol. 37. – P. 279-288.
30. Kell D.B. Systems biology, metabolic modeling and metabolomics in drug discovery and development [Text] / D.B. Kell // Drug Discovery Today. – 2006. – Vol. 11. – P. 1085-1092.
31. Quercetin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload in rats [Text] / J. Han, J. Hao, C. Kim [et al.] // J. Vet. Med. Sci. – 2009. – Vol. 71. – P. 737-743.
32. The study of the quercetin action on human erythrocyte membranes [Text] / B. Pawlikowska-Pawlega, W.I. Gruszecski, L.E. Misiak [et al.] // Biochem. Pharmacol. – 2003. – Vol. 66. – P. 605-612.

Надійшла до редакції 10.07.2014

## EDUCATIONAL AND METHODOLOGICAL PRINCIPLES OF TEACHING OF METABOLIC DRUGS CLINICAL PHARMACOLOGY AS A PART OF INTERNAL MEDICINE TRAINING PROGRAM

A.S. Svintsitsky, M.I. Zahorodnyi

### Summary

The article presents the experience of teaching of metabolic drugs clinical pharmacology as a part of the Internal Medicine training program at the Department of Internal Medicine №3 of Bogomolets National Medical University. The current classification of this group of drugs, their clinical and pharmacological properties, the results of studies on the use of metabolic drugs in the treatment of hypertension and osteoarthritis, as well as in prophylaxis of NSAID-induced gastropathy are shown.

**Keywords:** metabolic drugs, quercetin, thiotriazoline, research, educational process.