

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/339230876>

ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ГЕРІАТРИЧНІЙ КЛІНІЦІ

Book · February 2020

CITATIONS

0

READS

32

2 authors:



Igor F. Belenichev

Zaporozhye state medical university, Ukraine

194 PUBLICATIONS 182 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Olha Ryzhenko

Zaporozhye State Medical University

8 PUBLICATIONS 19 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



cytokine therapy [View project](#)



Tuberculosis/HIV co-infection [View project](#)

Безруков В. В., Купраш Л. П., Горчакова Н. О., Беленічев І. Ф.,
Нагорна О. О., Гріненко Ю. О., Купраш О. В., Гударенко С. О.,
Моргунцова С. А., Риженко О. І.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ГЕРІАТРИЧНІЙ КЛІНІЦІ

Дніпро
Журфонд
2020

УДК 616-053.9 – 08 : 615.03

Ф24

Затверджено на засіданні Вченої Ради ЗДМУ (протокол № 5 від 26.11.2019)

Автори: Безруков В. В., Купраш Л. П., Горчакова Н. О., Беленічев І. Ф., Нагорна О. О., Гріненко Ю. О., Купраш О. В., Гударенко С. О., Моргунцова С. А., Риженко О. І.

Ф24 **Безруков В. В., Купраш Л. П. та ін.**

Фармакотері геріатричної клініки : Монографія. – Дніпро: Журфонд, 2020.– 166 с.

Рецензенти:

Л. А. Стаднюк – д. м. н., проф., завідувач кафедри терапії та геріатрії НМАПО ім. П. Л. Шупика, м. Київ;

Є. В. Супрун – д. м. н., професор кафедри загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, м. Харків.

У монографії викладені вікові особливості фармакодінаміки та фармакокінетіки лікарських засобів та їх застосування для лікування хвороб похилого та старечого віку. Показано, що фармакологічна дія лікарських засобів у хворого похилого та старечого віку має ряд особливо, обумовлених морфологічними, обмінними і функціональними порушеннями, що відбуваються в організмі при старінні, а також віковою своєрідністю розвитку і перебігу захворювань, характерною для цього віку поліморбідністю, а також суттєвіми змінами на усіх рівнях життєдіяльності організму: молекулярно-генетичному, клітинному, органному, регуляторному. Наведено клініко-фармакологічні характеристики сучасних лікарських засобів згідно з концепцією клінічної геронтології та геріатрії. Книга становить інтерес для клініцистів – геріатрів, геронтологів, терапевтів, кардіологів, невропатологів, інфекціоністів, а також для фармакологів.

ISBN 978-966-934-236-2

© Безруков В. В., Купраш Л. П., Горчакова Н. О., Беленічев І. Ф., Нагорна О. О., Гріненко Ю. О., Купраш О. В., Гударенко С. О., Моргунцова С. А., Риженко О. І., 2020

ВСТУП

Медикаментозна терапія хворих похилого та старечого віку має ряд особливостей, обумовлених як характером захворюваності людей даної вікової групи, так і віковими змінами дії лікарських засобів в старечому організмі.

Наявність у пацієнтів старших вікових груп декількох захворювань різного генезу вимагає спеціальних підходів до лікування з урахуванням дії лікарських засобів на патогенетичні ланки основного і супутніх захворювань.

Одночасне призначення лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп збільшує ризик розвитку побічних реакцій як внаслідок небажаної взаємодії ліків, так і в результаті негативного їх впливу на окремі ланки патогенетичного процесу.

Складні морфологічні, біохімічні і функціональні вікові зміни на різних рівнях життєдіяльності організму нерівномірність цих змін визначають кількісні і якісні відмінності в дії фармакологічних речовин суттєво змінюють фармакодинаміку і фармакокінетику ліків старечому організмі. Поряд зі змінами чутливості організму до лікарських засобів змінюється реакційна здатність клітин і тканин.

Раціональне призначення лікарських засобів з урахуванням вікових змін фармакокінетики, фармакодинаміки і взаємодії ліків за умов вікової поліморбідності підвищує ефективність і безпечність медикаментозної терапії хворих похилого та старечого віку.

Тому зараз виділяють геріатричну фармакологію, що вивчає вікові особливості фармакодинаміки і фармакокінетики лікарських засобів та їх застосування для лікування хворих похилого та старечого віку.

РОЗДІЛ I

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ТА ФАРМАКОДИНАМІКИ ЛІКІВ

Старіння супроводжується суттєвими змінами на всіх рівнях життєдіяльності організму: молекулярно-генетичному (первинні зміни в регуляторних ланках генетичного апарату з подальшими порушеннями в структурних генах, зниження біосинтезу білка), клітинному (зміна структури і функції клітинних мембран, взаємозв'язку між органоїдами клітини), органному (порушення функції серцево-судинної системи, печінки, нирок, органів дихання, травлення), загальнорегуляторному (нерівномірна зміна функцій нервових структур і залоз внутрішньої секреції, зміна чутливості тканин до дії гормонів і медіаторів [8, 35, 58]).

В процесі старіння значні зміни відбуваються в генетичному апараті клітин – в ДНК, структурі хроматину, транскрипції та трансляції генетичної інформації. Зміни регуляції генома призводять до нерівномірних порушень в синтезі білків, і, в кінцевому результаті, порушень функції клітин.

Істотні зміни спостерігаються на етапах утворення, передачі та використання енергії в клітині. З віком знижується синтез білків мітохондрій, які створюють енергетичний потенціал клітин, зменшується їх кількість, що стає важливою причиною порушення енергетики клітини. Зменшується активність дихальних ферментів, що містять багаті енергією фосфорні сполуки – АТФ, креатинфосфат.

Значні зміни відбуваються з віком в клітинній мембрані: змінюється фосфоліпідний склад клітинних мембран, знижується збудливість клітин, змінюється тривалість і форма потенціалу дії, змінюється транспорт йонів через клітинні мембрани.

Суттєво змінюються при старінні функції клітин: знижується здатність нейронів сприймати інформацію, секреторних клітин – синтезувати та виділяти речовини, скорочувальних клітин – підтримувати рівень працездатності.

З віком відбуваються складні нерівномірні, а часом різноспрямовані зміни в різних ланках системи регуляції обміну і функцій – в ефекторах, рецепторах, нервових центрах, вегетативних гангліях, еферентних нервових закінченнях.

Складні морфологічні, біохімічні і функціональні вікові зміни на різних рівнях життєдіяльності організму, нерівномірність, а часом і різноспрямованість цих змін визначають кількісні і якісні відмінності в дії фармакологічних речовин, суттєво змінюють фармакодинаміку і фармакокінетику ліків в старечому організмі [4, 6, 8, 14, 24, 25, 44, 55, 78].

В процесі старіння суттєві зміни відбуваються на всіх етапах фармакінетики ліків – всмоктування, розподілу, метаболізму та екскреції.

Швидкість і повнота всмоктування лікарських засобів залежить від моторики травного тракту, морфофункціонального стану слизової оболонки, активності транспортних систем.

В процесі старіння відзначаються істотні морфологічні та функціональні зміни органів травлення, що визначають зміна всмоктування ліків у хворих старших вікових груп [53].

Морфологічні вікові зміни в різних відділах шлунково-кишкового тракту проявляються головним чином в атрофічних процесах. Функціональні зрушення полягають в зниженні активності секреторного апарату різних відділів шлунково-кишкового тракту, а також печінки і підшлункової залози. Поряд з цим спостерігається вікове зниження моторної діяльності різних відділів шлунково-кишкового тракту.

Внаслідок зниження кислотності шлункового соку у старих людей зменшується всмоктування в шлунку ліків, що відносяться по хімічній структурі до кислот, – саліцилатів, деяких сульфаніламідів, антикоагулянтів, нітрофуранів, барбітуратів. Це не тільки сповільнює їх надходження в кров і знижує терапевтичний ефект, але і в результаті більш тривалого перебування в шлунку, подразнює його слизову, що супроводжується диспептичними явищами і болями в області шлунку, а також може викликати деструктивні процеси, що призводять до утворення виразок і шлункових кровотеч.

В процесі старіння в стінці кішківника розвиваються явища атрофії: секреторні клітини замінюються сполучною тканиною, зменшується кількість функціонуючих залоз, число ворсин на одиницю поверхні слизової оболонки. Поступово прогресує атрофія м'язового шару кішківника. В результаті розвиваються функціональні зміни – зниження рухової активності, ослаблення всмоктувальної функції тонкого кішківника. Істотні вікові морфофункціональні зміни зазнає підшлункова залоза. Зменшується маса залози, наростає процес її атрофії, зменшується число ацинусів, прогресивно збільшується кількість жирової клітковини. Знижується зовнішньо-секреторної функція підшлункової залози: зменшується обсяг секретії, знижується ферментативна активність (амілази, трипсину, лізину).

В результаті структурних і функціональних змін травного тракту (зниженні кислотності шлункового соку, зменшення кровотоку в кишківнику, зміни швидкості спорожнення шлунку, зниження моторики кишківника і послаблення системи активності всмоктування) при старінні порушується всмоктування лікарських речовин, що призначаються всередину [14, 24, 44, 55].

Характер розподілу лікарського засобу визначається розчинністю його в ліпідах, ступенем зв'язування з білками плазми крові, інтенсивністю регіонального кровотоку, об'ємом позаклітинного простору та іншими факторами. На швидкість та ступінь розподілу лікарського засобу в організмі значно впливає величина кровообігу, яка залежить в основному від хвилинного об'єму серця та тонуусу кровоносних судин.

У процесі старіння організму зменшується обсяг розподілу ліків, що обумовлено наступними причинами: зниженням насосної функції серця, порушенням тканинної мікроциркуляції, зменшенням водних просторів організму, збільшенням жирового депо. Унаслідок цього ліки, введені в однакових дозах, виявляються в крові у старих людей в вищих концентраціях, ніж у молодих. Це стосується особливо ЛЗ з малим обсягом розподілу, концентрація яких в плазмі крові у пацієнтів похилого віку суттєво збільшується в порівнянні з молодими.

Лікарські засоби з малим обсягом розподілу (менше 0,2 л/кг)

Групи ЛЗ	Окремі ЛЗ різних груп
Аміноглікозиди	Аспірин
Пеніциліни	Буметанід
Цефалоспорини	Варфарин
	Гіпотіазид
	Диклофенак
	Добутамін
	Ібупрофен
	Кетопрофен
	Клофібрат
	Напроксен
	Піроксикам
	Саліцилова кислота
	Фенілбутазон
	Фуросемід

Надійшовши у кров'яне русло ліки лише в невеликій кількості (5%) циркулюють в крові у вільній формі; велика частина ліків (95%) зв'язується з білками плазми – альбумінами, глобулінами і еритроцитами [24].

Різні ліки зв'язуються з білками плазми з неоднаковою інтенсивністю.

Так, у вільному стані в плазмі крові знаходиться ворфорина – 3%, фенілбутазола – 1%, саліцилової кислоти – 16%, діазоксида – 9%, діазепаму – 1%, хлорпромазину – 4%, дифеніну – 9% від введеної кількості (Сарі, 1980). Гіпоальбумінурія супроводжується збільшенням кількості вільної фракції ліків в плазмі.

У старості зменшується кількість альбумінів в крові, що істотно впливає на фармакокінетику ліків і може привести до небажаних змін ефекту внаслідок збільшення концентрації вільної частки препарату в плазмі крові. Вікова гіпоальбумінурія особливо важлива для ліків, легко зв'язуються з білками

(пропранолол, толбутамід, діазепам, ворфорін, хлорпромазин, дигітоксин, саліцилати) [74].

Таблиця 2

Лікарські засоби, що мають високий (понад 90%) ступінь зв'язування

Групи ЛЗ	Окремі ЛЗ різних груп
Кумарини	Аміназин
НПВС	Верапаміл
Трициклічні антидепресанти	Діазоксид
Сульфаніламід	Дигітоксин
	Лідокаїн
	Празозин
	Пропранолол
	Толбутамід
	Фенітоїн
	Фуросемід

Унаслідок вікової гіпоальбумінемії значно збільшується концентрація вільної фракції препаратів в плазмі крові, перш за все тих, що мають високий ступінь зв'язування з білками, що потребує корекції доз при призначенні таких препаратів хворим похилого віку.

Особливої обережності потребують лікарські засоби, що зв'язуються з білками плазми крові більш ніж на 90%, так як навіть незначна гіпоальбумінемія може суттєво змінити концентрацію вільної фракції такого лікарського засобу та впливати на його ефективність та токсичність.

Таким чином, вікові зміни тканинної мікроциркуляції, зменшення зв'язування з білками (гіпоальбумія), зниження кровотоку в органах і тканинах, збільшення відносної маси жирової тканини, зменшення кількості води в організмі впливають на розподіл ліків в організмі хворих похилого та старечого віку.

В організмі більшість лікарських засобів піддається метаболічним перетворенням, або біотрасформації, з утворенням полярних, тобто водорозчинних сполук (метаболітів), здатних легко виводитися з організму.

Ферментативні реакції біотрансформації відбуваються переважно в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів. Система мікросомального окислення ендоплазматичного ретикулуму складається із двох каталітичних компонентів: цитохрому Р-450, який безпосередньо зв'язується з субстратом, і флавопротеїду, що каталізує відновлення цього цитохрому за допомогою НАДФН₂. Цитохром Р-450 являє собою фосфоліпід-протогемосульфідпротеїновий комплекс, який в відновленій формі має спорідненість до окису вуглецю [56].

Процес перетворення ліків з жиророзчинних в водорозчинні, здатні екскретуватися, проходять у дві фази.

В першій фазі в молекулах лікарських речовин в результаті реакцій окислення, відновлення або гідролізу утворюються функціональні групи з активним атомом водню – ОН⁻, СООН⁻.

В другій фазі ці функціональні групи кон'югують з високополярними кислотами (сірчаною, глюкуроною, гліциною кислотами та іншими), утворюючи парні сполуки, що мають велику гідрофільність і легко виводяться і сечею.

З віком знижується активність ферментних систем печінки, що метаболізують ЛЗ, зменшується активність мікросомальних ферментів – амідопірин-п-деметилази (на 45%), гідроксилази гексабарбіталу (на 48%), вміст цитохрому Р₄₅₀ (на 40%), внаслідок чого зменшується здатність окислення субстратів гідроксилювання мікросомальною фракцією печінки. Поряд з цим знижується здатність ферментів мікросомального окислення до індукції.

Вікові зміни активності ферментних систем, метаболізуючих лікарські засоби, уповільнюють біотрансформацію ліків в старому організмі і сприяють підвищенню їх концентрації в крові та тканинах.

У літньому віці змінюється виведення лікарських засобів нирками в результаті порушення функції ниркових клубочків і каналців. В процесі старіння зменшується розмір нирок, зменшується число клубочків, довжина і об'єм ниркових каналців, зменшується нирковий кровообіг, знижується швидкість клубочкової фільтрації, зменшується абсорбція вільної води.

При старінні організму відбуваються не лише кількісні зміни перетворення ліків, але і якісно інші способи їх біотрансформації.

Так, у людей молодого віку ізоніазид інактивується переважно шляхом ацетилювання, в організмі людей похилого та старечого віку цей препарат піддіється оксидації. Продукти оксидації ізоніазиду більш токсичні, що спричиняє небажані ефекти при призначенні його хворим старшого віку [4].

Ефективний нирковий плазмоток знижується значно більше, ніж швидкість клубочкової фільтрації. Так, якщо в молодому віці швидкість клубочкової фільтрації в середньому становить 120 мл/хв, то в осіб похилого віку (особливо у віці 80 років і старше) вона не перевищує 75 – 60 мл/хв, а ефективний нирковий плазмоток знижується відповідно з 650 до 250 мл/хв.

Вікові морфологічні та функціональні зміни нирок в значній мірі визначають уповільнення в старості ниркової елімінації ліків [14].

Вікові зміни основних ланок фармакокінетики ліків – всмоктування, розподілу, біотрансформації та елімінації спричиняють в похилому і старечому віці збільшення біодоступності та зменшення кліренсу більшості лікарських препаратів (табл. 3), що спричиняє підвищення їх концентрації в плазмі крові і обумовлює необхідність зменшення доз та подовження інтервалів між введенням ліків.

Таблиця 3

Зміна фармакокінетики деяких ЛЗ в старечому організмі

Групи препаратів	Особливості фармакокінетики
β-адреноблокатори	Збільшення біодоступності (для ліпофільних β-блокаторів, збільшення $t_{1/2}$ внаслідок зниження кліренсу
Антагоністи кальцію	Збільшення біодоступності (внаслідок зменшення пресистемного метаболізму), збільшення C_{max} і $T_{1/2}$, зниження ниркового кліренсу
Діуретики	Збільшення $T_{1/2}$ на 30 – 50% внаслідок зниження ниркового кліренсу
Інгібітори АПФ	Збільшення $T_{1/2}$, зниження ниркового кліренсу

НПЗЗ	Збільшення C_{max} і $T_{1/2}$ внаслідок зниження кліренсу (більше 50% в віці понад 70 років)
Петльові діуретини	Збільшення C_{max} і $T_{1/2}$ внаслідок зниження ниркового кліренсу

Вибір доз та режиму призначення ліків хворим похилого та старечого віку необхідно проводити індивідуально, з врахуванням таких фармакокінетичних параметрів, як біодоступність, ступінь зв'язування з білками плазми крові та елімінація лікарського засобу.

Терапевтичний ефект лікарського засобу визначається функціональним станом тканин-мішеней, її рецепторів, через які здійснюється фармакологічний ефект препарату.

При старінні змінюється фармакодинаміка різних груп ліків, що обумовлено віковими змінами кількості фармакоректорів, їх чутливості до ліків, а також змінами концентрації метаболітів, активності ферментів, реакції внутрішнього середовища організму [4. 14, 25, 50, 55, 58, 78].

Лікарські засоби можуть діяти на специфічні рецептори, ферменти, мембрани клітин, або безпосередньо взаємодіяти з клітинами, змінюючи діяльність фізіологічних систем і клітин організму.

В процесі старіння відбувається порушення стерео специфічності рецепторів і спорідненості з ними молекул лікарських речовин, в результаті чого може підвищитися або знизитися чутливість до ліків, а також розвиватися парадоксальні реакції.

Нерівномірність вікових змін чутливості, реакційної здатності визначає суттєві відмінності в реакціях старіючого організму на лікарські засоби, що обумовлює вікові особливості фармакодинаміки ліків (табл. 4).

Таблиця 4

Зміни фармакодинаміки деяких лікарських засобів у хворих похилого віку

Групи препаратів	Особливості фармакодинаміки
β-адреноблокатори	Зміни чутливості – підсилення або ослаблення фармакологічних ефектів.

	Збільшення побічних ефектів: <ul style="list-style-type: none"> - з боку ЦНС (при застосуванні ліпофільних β-блокаторів); - порушення периферійного артеріального кровообігу.
Інгібітори АПФ	Внаслідок зниження активності РААС у хворих похилого віку зменшена чутливість до гіпотензивної дії препаратів.
НПЗЗ	Підсилення побічних ефектів (гастротоксичності, нефротоксичності, гепатотоксичності).
Петльові діуретики	Підвищення чутливості до гіпотензивної дії і порушення електролітного балансу.
Антипсихотичні засоби	Підсилення побічних ефектів (екстрапірамідні симптоми, серцева аритмія, ортостатична гіпотензія)

Відомо, що з віком знижується реактивна здатність організму, обмежуються потенціальні можливості мобілізації метаболізму і функцій, що зменшує діапазон адекватних реакцій на подразник. В результаті при збільшенні доз лікарського засобу у хворих старшого віку часто не спостерігається збільшення відповідної реакції, а навпаки, виникає парадоксальна по типу позамежного гальмування з клінічними проявами інтоксикації. Так, при збільшенні дози салуретиків особливо при повторних введеннях, у хворих похилого та старечого віку може пригнічуватися діуретичний ефект, досягнутий малими дозами, значно підсилюється їх негативна дія на електролітний обмін і кислотно-основний стан.

В результаті зменшення з віком об'єму внутріклітинної рідини і зниження маси тіла внаслідок атрофії зменшується кількість рецепторів, на які діє введений препарат, що сприяє підвищенню ефективності при введенні менших доз препарату. Так, показано, що хронотропний та інотропний ефект дигоксину у старих людей розвивається при введенні менших доз препарату [5].

З віком зменшується кількість бета-адренорецепторів у тканинах, змінюється їх чутливість до стимулюючих та блокуючих впливів, що обумовлює частоту ускладнень (брадикардія, гіпотензія, набряк легень) при призначенні бета-адреноблокаторів хворим віком понад 60 років. Необхідно також мати на увазі можливість розвитку тяжких ускладнень (інфаркт міокарда) у пацієнтів старшого віку при різкій відміні бета-адреноблокаторів. Ось чому застосування бета-адреноблокаторів у пацієнтів старших вікових груп вимагає значної обережності. При ішемічній хворобі серця і порушеннях ритму оптимальна терапевтична доза бета-блокаторів в терапевтичній практиці складає половину загальноприйнятої [22].

При введенні блокаторів кальцієвих каналів хворим похилого віку відмічена тенденція до значного зниження артеріального тиску і збільшення частоти серцевих скорочень, що можна пояснити віковим підвищенням чутливості до негативної інотропної та вазодилатуючої дії препарату, а також зниження барорецепторних функцій.

З віком підвищується індивідуальна чутливість до дії антикоагулянтів. В зв'язку з віковою гіпоальбумінемією в старості зменшується фракція кумаринів, зв'язаних з альбумінами, і наростає концентрація в плазмі крові їх вільної фракції, що диктує необхідність призначення цих препаратів пацієнтам старших вікових груп у менших дозах [37].

При глікозидотерапії у хворих похилого віку часто спостерігаються ускладнення, зумовлені як збільшенням чутливості старого серця до дії глікозидів внаслідок вікових метаболічних змін міокарда (електролітного складу, кислотно-лужного балансу, активності мембранозв'язаних ферментів, зокрема, транспортних АТФ-аз, які вважаються специфічними рецепторами серцевих глікозидів на плазматичній мембрані кардіоміоцитів), так і збільшенням концентрації глікозидів у крові внаслідок вікових змін різних ланок фармакокінетики. Тому, призначення серцевих глікозидів хворим похилого і старечого віку вимагає особливої уваги (вибір препарату, визначення дози, супутня терапія).

Інгібітори АПФ, ефективність яких при лікуванні захворювань органів; кровообігу (ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності) доведена численними контрольованими дослідженнями, досить добре переносяться хворими літнього віку. Артеріальна гіпотонія на прийом першої дози препарату даної групи і зареєстрована лише у 2% хворих. Разом з тим, у 13% хворих похилого віку, що приймали периндоприл протягом року, відмічається погіршення функції нирок, в зв'язку з чим необхідно проводити; регулярні біохімічні дослідження крові та сечі [26].

З віком знижується щільність рецепторів паратиреоїдного гормону, опіоїдні рецепторів, холінергічних і допамінергічних Бг-рецепторів у центральній нервовій системі.

Внаслідок зміни кількості рецепторів і медіаторів в центральній нервовій системі, а також підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єру у хворих похилого віку часто розвиваються центральні побічні ефекти, які часто проявляються **спутаністю** свідомості [58].

Зниження вмісту ацетилхоліну в центральній нервовій системі обумовлює високу чутливість хворих похилого віку до антихолінергічних ефектів лікарських засобів, які можуть клінічно проявлятися парадоксальними побічними реакціями. Лікарські засоби з антихолінергічною дією, до яких, зокрема, відносяться антигістамінні препарати першого покоління (в тому числі, в складі комбінованих препаратів), протипаркінсонічні засоби (тригексифенідил, бензтропін), спазмолітики (атропін, дицикломін, гіосціамін, оксibuтинин, скополамін та ін.), антидепресанти (ТЦА, пароксетин), бронходилататори (тіотропін, іпратропін), антиаритміки (дизопірамід, новокаїнамід, хінідин), антипсихотики (хлорпромазин, кветіапін, оланзапін), що викликають когнітивні розлади і порушують орієнтацію у хворих похилого віку, особливо при наявності вихідного холінергічного дефіциту (наприклад, при хворобі Альцгеймера), можливий розвиток делірію і деменції [35].

З віком знижується барорецепторна функція каротидного синусу, тому у хворих похилого віку можуть підсилюватися постуральні побічні ефекти при прийомі нітратів. У людей похилого віку знижується метаболізм першого

проходження нітратів через печінку при прийомі таблеток нітрогліцерину і ізосорбиду-динітрату, що позначається на їх ефективності. Антиангінальні препарати хворим похилого віку рекомендується призначати в менших дозах (на 50%) через можливе значне зниження артеріального тиску і погіршення мозкового кровообігу [35].

При призначенні сечогінних засобів хворим старших вікових груп необхідно мати на увазі, що внаслідок вікових змін водно-електролітного обміну в старості збільшується число ускладнень при діуретикотерапії (гіпокапіємія, гіпоурикемія, гіповолемія, дегідратація з азотемією). За даними різних авторів, побічні реакції при діуретикотерапії у людей старшого віку спостерігаються в 6 – 17%. Тому, при призначенні цієї групи препаратів хворим похилого і старечого віку, особливу увагу потрібно приділяти підбору індивідуальних доз та інтервалів між їх прийомом під контролем показників водно-електролітного і кислотно-лужного балансів організму [70].

В процесі старіння знижується активність центральної нервової системи, вегетативної ланки периферичних її відділів і самих рецепторів, змінюються нейромедіаторні процеси.

У результаті вікових змін центральної нервової системи, порушень процесів збудження і гальмування в старості значно підвищується чутливість до психотропних препаратів. У старих пацієнтів часто спостерігаються ускладнення при призначенні трициклічних антидепресантів, бензидіазепінів, наркотичних засобів. Так, морфіну гідрохлорид у хворих похилого та старечого віку значно швидше, ніж у молодих, викликає пригнічення дихального і збудження рвотного центрів [4, 7].

Вікові зміни фармакодинаміки лікарських засобів, підвищення або зниження чутливості до препаратів різних фармакотерапевтичних груп суттєво впливають на ефективність та безпечність фармакотерапії в похилому та старечому віці, що необхідно враховувати при призначенні лікарських засобів хворим даної вікової категорії.

РОЗДІЛ II

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ В ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

Характерною особливістю захворюваності людей старших вікових груп є поліморбідність (коморбідність), тобто наявність множинної патології. Згідно з даними літератури, у хворих у віці старше 60 років реєструється 5 і більше захворювань, кількість яких прогресивно збільшується з віком.

За результатами проведених досліджень, більш 4-х захворювань зареєстровано у хворих віком 45 – 64 років у 7%, в віковій групі 65 – 74 роки у 30%, і у 55% в осіб віком >75 років [72, 76].

Найчастіше в різних поєднаннях спостерігаються такі комбінації: атероклеротичне ураження судин серця і мозку – ішемічна хвороба серця, дисциркуляторна енцефалопатія, артеріальна гіпертензія, емфізема легень, неопластичні процеси – легень, органів травлення, шкіри, молочної залози у жінок та передміхурової залози у чоловіків, хронічний гастрит із секреторною недостатністю, хронічний пієлонефрит, аденома передміхурової залози, цукровий діабет, остеохондроз хребта, артроз. Близько 10% осіб похилого віку страждають на депресію, мають захворювання очей – катаракту, глаукому, макулодистрофію, приглухуватість, що розвинулася внаслідок невриту слухового нерва чи отосклерозу.

У стаціонарних хворих похилого та старечого віку виявлено високу частоту супутньої патології серцево-судинної системи: у 35% пацієнтів – артеріальна гіпертензія, у 20% – ішемічна хвороба серця. Супутня патологія системи дихання виявлена у 20,3% пацієнтів, органів травлення – у 38,6%, 15% пацієнтів мали цукровий діабет, 9,8% – хронічну венозну недостатність, у 1,8% з них виникли тромбоемболічні ускладнення [76].

Результати ретроспективного аналізу історій хвороби пацієнтів похилого та старечого віку, які перебували в лікарняних установах в різних регіонах України, засвідчили зростання рівня поліморбідності в діапазоні 60 – 80 років від $3,33 \pm 0,23$ до $5,00 \pm 0,32$ хвороби на одного хворого ($P < 0,05$) [3].

Високий рівень поліморбідності, тяжкий перебіг захворювань, притаманний хворим похилого та старечого віку, обумовлюють призначення їм декількох лікарських препаратів, в середньому $8,12 \pm 0,37$ на одного хворого [30, 40, 49].

До числа найбільш часто вживаних хворими похилого та старечого відносяться ліки для лікування кардіоваскулярної патології, перш за все інгібітори АПФ і антагоністи кальцію, відповідно 32,4% і 22,6%, аспірин в малих дозах в якості антиагрегантної терапії (20,6%), препарати для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту (19,7%), нервової системи (17,2%), опорно-рухового апарату – нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – 15,4% [59].

Препарати різних фармакологічних груп вступають у взаємодію в організмі, що призводить до зміни фармакологічного ефекту одного або декількох препаратів при їх одночасному або послідовному застосуванні.

Взаємодії, що призводять до підвищення ефективності та безпечності фармакотерапії, лежать в основі раціонального комбінування лікарських засобів. Синергічна взаємодія лікарських засобів (діуретиків, β -адреноблокаторів, антагоністів кальцію, інгібіторів АПФ) обумовлює ефективність антигіпертензивної терапії хворих похилого та старечого віку [15, 23, 39].

Разом з тим, в результаті медикаментозної взаємодії може підвищуватися токсичність взаємодіючих ліків та розвиватися побічні реакції [18] (табл. 5).

Таблиця 5

Клінічно значимі взаємодії антигіпертензивних препаратів

Клас препарату	Підсилення ефективності	Зниження ефективності	Вплив на інші препарати
Діуретики	Діуретик із іншим механізмом дії (напр., фуросемід + гіпотіазид)	НПЗП. Глюкокортикоїди	Підвищення рівня літію. Калійзберігаючі діуретики + інгібітори АПФ; можливе збільшення гіперкаліємії

β-адреноблокатори	Для препаратів, які метаболізуються в печінці (циметидин, хінідин)	НПЗП. Препарати, які індукують печінкові ферменти (рифампіцин, фенобарбітал)	Пропранолол, індукуючи печінкові ферменти, підвищує кліренс препаратів із аналогічним метаболізмом. Підвищення й пролонгування дії інсуліну. Порушення провідності при комбінованому застосуванні з недигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів. Не можна призначати одночасно з нейролептиками й транквілізаторами
Інгібітори АПФ	Хлорпромазин Клозепін	НПЗП. Антациди	Може підвищуватися рівень літію. Підсилення гіперкаліємії калійзберігаючих діуретиків
Блокатори кальцієвих каналів	Блокатори кальцієвих каналів. Циметидин. Ранітидин (блокатори кальцієвих каналів, які	Препарати, які індукують печінкові ферменти (рифампіцин, фенобарбітал)	Дилтіазем і верапаміл підвищують рівень циклоспорину. Негідропіридинові блокатори кальцієвих каналів підвищують рівень препаратів, які метаболізуються за

	метаболізуються в печінці)		участь тих же ферментних систем печінки (дигоксин, хінідин, сульфаніламід, теофілін). Верапаміл викликає зниження рівня літія
α -адреноблокатори			Празозин може підвищувати кліренс верапамілу
Центральні α_2 -адренергічні антагоністи		Трициклічні антидепресанти і фенотіазини. Інгібітори MAO. Симпатоміметики і антагоністи фенотіазинів. Солі заліза зменшують усмоктування метилдопи	Метилдопа сприяє підвищенню рівня літію. Підсилення ефекту відміни кпонідину β -адреноблокаторами. Клонідин потенціює дію багатьох анестетиків

Взаємодія лікарських засобів може відбуватися як на етапах фармакокінетики (фармакокінетична взаємодія), так і в місці дії лікарських засобів (фармакодинамічна взаємодія) [25].

В результаті фармакокінетичної взаємодії один лікарський засіб змінює процеси всмоктування, розподілу, біотрансформації та виведення другого лікарського засобу. Результатом фармакокінетичної взаємодії вважають зміну концентрації лікарських засобів в області специфічних рецепторів, і внаслідок цього, зміну фармакологічного ефекту [14, 24, 35, 44, 47].

Всмоктування лікарського засобу може суттєво змінюватися під впливом іншого препарату [24, 44].

Взаємодія лікарських засобів на етапі всмоктування у хворих похилого віку може призвести до зміни фармакологічної активності і викликати небажані побічні реакції (табл. 6).

Таблиця 6

Взаємодія на етапі всмоктування ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп у хворих похилого та старечого віку

Фармакотерапевтична група ЛЗ		Ефект
НПВЗ Саліцилати	Антациди (альмагсль, маалокс)	Посилюється місцевопоздражняюча дія
Гіпотензивні Антиаритмічні Серцеві глікозиди	Антихолінергічні засоби	Збільшується концентрація препарату в крові
Тетрацикліни	Металовмісні засоби (препарати кальцію, магнію, заліза)	Зменшується концентрація препарату в крові

З віком знижується секреторна й моторна функція шлунка і кишківника, спостерігається гіпо- й ахлоргідрія. Тому антацидні засоби у хворих похилого віку, знижуючи кислотність шлункового вмісту, збільшують дисоціацію та затримують усмоктування в шлунку ліків, які за хімічною структурою відносяться до кислот (антикоагулянти, саліцилати), що збільшує їх подразнюючу дію.

Тетрацикліни утворюють хелати з металами, тому одночасний їх прийом з препаратами кальція, магнія, заліза, алюмінійвмісними антацидними засобами може суттєво зменшити їх всмоктування в кишківнику хворих похилого віку

Препарати опію (морфін, кодеїн), уповільнюючи моторику кишківника, значно зменшують швидкість всмоктування прийнятих одночасно з ним препаратів, в силу цього фармакологічний ефект при одночасному їх

застосуванні у пацієнтів старшого віку настає пізніше, ніж при призначенні окремих препаратів.

Варто мати на увазі, що значна кількість людей похилого віку протягом довгого часу отримують нейролептики та антидепресанти, які в результаті холінолітичної дії ослаблюють перистальтику шлунка й кишок та збільшують всмоктування одночасно прийнятих ліків, у зв'язку з чим зростає небезпека розвитку токсичних ускладнень. Це стосується особливо серцевих глікозидів, антиаритмічних засобів, гіпотензивних та інших ЛЗ, які неповно та повільно абсорбуються в кишково-шлунковому тракті.

Взаємодія ліків на рівні розподілу може суттєво змінити їх концентрацію в плазмі крові [24, 35]. Так, інгібування трициклічними антидепресантами механізмів активного транспорту β -адреноблокаторів знижує їх концентрацію в плазмі крові, внаслідок чого зменшується гіпотензивний ефект. Останню обставину необхідно брати до уваги в зв'язку з частим прийомом трициклічних антидепресантів хворими старших вікових груп.

На етапі розподілу суттєве значення має взаємодія між лікарськими засобами з високим ступенем зв'язування з білками плазми крові. При одночасному прийомі препаратів з високою спорідненістю до тих же білків, вони можуть бути витіснені з комплексу з білками, в результаті чого внаслідок вікової гіпоальбумінемії, значно збільшується концентрація вільної фракції препарату в плазмі крові, що може змінити фармакологічну активність препарату, а також викликати побічні реакції [35].

Так, саліцилати, бутадіон, клофібрат витісняють із зв'язку з білком антикоагулянти непрямой дії і збільшують частоту внутрішніх кровотеч.

Витіснення із зв'язку з білком плазми бутаміда бутадіоном або дикумарином може призвести до розвитку гіпоглікемічної коми. Саліцилати, витісняючи індометацин, можуть значно підвищувати його вільну концентрацію в крові.

Особливо важкі реакції спостерігаються при витісненні з зв'язку з білками лікарських засобів з вузьким терапевтичним діапазоном (наприклад, витіснення метотрексату сульфаніламидами і саліцилової кислотою) [24].

Препарати однієї фармакологічної групи в неоднаковій мірі зв'язуються з білками плазми крові, що необхідно враховувати при виборі доз окремих препаратів хворим похилого віку (табл. 7).

Таблиця 7

Зв'язування кардіологічних ЛЗ з білками плазми крові

β-адреноблокатори		Інгібітори АПФ		Антагоністи кальцію	
препарат	зв'язування, %	препарат	зв'язування, %	препарат	зв'язування, %
Пропранолол	90	Каптоприл	97	Фелодипін	99
Невіболол	98 – 99	Фозиноприл	95	Амлодипін	98
Бісопролол	25 – 30	Енапаприл	60	Ніфедипін	90
Метапролол	6 – 16	Периндоприл	30	Верапаміл	90
Атенолол	6 – 16	Лізиноприл	5		

Статини		Діуретики		Антиаритмічні засоби	
препарат	зв'язування, %	препарат	зв'язування, %	препарат	зв'язування, %
Аторвастатин	98	Фуросемід	95 – 99	Пропафенон	97
Ловастатин	95	Спіронолактон	90	Аміодарон	90
Симвастатин	95	Індапамід	80	Прокаїнамід	25
		Гідрохлортіазид	40		

Так, серцеві глікозиди значно розрізняються за ступенем зв'язування з білками плазми: дигоксин зв'язується на 40%, а строфантин тільки на 1 – 2%. Тому, при лікуванні пацієнтів старшого віку спостерігається підвищення кардіотонічної дії дигоксину при одночасному призначенні з препаратами кальцію, у той час, як ефект строфантину суттєво не змінюється. Це пояснюється тим, що кальцій конкурує з серцевими глікозидами за місце зв'язування з білками плазми, внаслідок чого підвищується концентрація в

плазмі крові дигоксину, тоді як концентрацій **строфантину** залишається стабільною.

При одночасному призначенні β -адреноблокаторів з антагоністами кальцію, які конкурують за зв'язування з білками плазми крові, концентрація невібололу, пропранололу в крові значно підвищується, в той час як метапрололу, атенололу суттєво не змінюється.

Неоднозначно впливають антагоністи кальцію на концентрацію окремих інгібіторів АПФ – підвищують вміст каптоприлу, фозиноприлу, менше впливають на еналаприл, периндоприл і не змінюють —лізиноприл.

Відомо, що кумарини витісняються з зв'язків з альбумінами крові такими препаратами, як клофібрат, етакринова кислота, оксифенобутазон, фенілбутазон, хлоралгідрат, а оральні сульфаніламідні засоби – саліцилатами, фенілбутазоном, сульфодимезином [24]. Тому спільне застосування препаратів цих груп у пацієнтів похилого та старечого віку може викликати в першому випадку в зв'язку з витісненням антикоагулянтів із з'єднання з альбумінами і підвищенням їх концентрації в крові – кровотечу, в тому числі і в життєво важливі органи, а в другому – в результаті зростання концентрації цукрознижувальних препаратів – гіпоглікемічну кому.

Таким чином, взаємодію ліків на етапі зв'язування з білками крові слід враховувати при призначенні комбінованої терапії хворим похилого та старечого віку, відповідно зменшуючи дозування окремих лікарських засобів.

Взаємодії ліків в процесі біотрансформації належить важливе місце в ефективності та безпечності медикаментозної терапії хворих похилого й старечого віку [44, 47].

Серед мікросомальних ферментів печінки, що здійснюють біотрансформацію ліків, основне місце займає цитохром P₄₅₀, який має декілька ізоферментів, активність яких може змінюватися (збільшуватися або зменшуватися) під впливом інших лікарських засобів (індукторів або інгібіторів цих ізоферментів).

Інгібітори цитохрому P₄₅₀ (бензодіазепіни, трициклічні антидепресанти, нестероїдні протизапальні засоби, а також деякі інші лікарські засоби)

уповільнюють метаболізм препаратів-субстратів, сприяють підвищенню їх концентрації в крові та збільшенню побічних реакцій.

Особливої уваги в геріатрії вимагають препарати з низькою біодоступністю, тобто такі, які активно метаболізуються мікросомальними ферментами і надходять в кровоток в незначній кількості (табл. 8).

Таблиця 8

Біодоступність деяких ЛЗ, що використовуються в геріатрії

< 10%	10 – 30%	30 – 70%	> 70%
Лацидипін	Аторвастатин	Аміодарон	Амлодипін
Ловастатин	Валсартан	Амітриптилін	Бісопролол
Метапролол	Лозартан	Атенолол	Дексаметазон
Пропранолол	Кандесартан	Берліприл	Ірбесартан
Симвастатин	Карведилол	Діазепам	Кетопрофен
	Розувастатин	Дилтіазем	Моваліс
	Фелидипін	Ніфедипін	Фенігідин
		Периндоприл	

Внаслідок вікового зниження активності цитохрому P₄₅₀, в разі одночасного призначення інгібіторів даного цитохрому, концентрація їх в плазмі у хворих похилого віку суттєво підвищується, що може супроводжуватися ризиком побічних реакцій [44, 56].

Так, більшість статинів, які метаболізуються за допомогою цитохрому P₄₅₀ характеризуються низькою біодоступністю. Для ловастатину та симвастатину вона складає менше 10%, аторвастатину – 10 – 30%.

При одночасному призначенні із статинами антиаритмічних засобів (аміодарону, пропафенолу) та деяких антибіотиків (кларитроміцину, еритроміцину), які є інгібіторами даного ферменту, концентрація статинів в плазмі хворих похилого віку може збільшуватися в 20 – 40 разів, що може спричинити клінічно значимі побічні реакції (порушення структури печінки, нирок, значне зростання концентрації креатинфосфокінази в крові, міалгію, рабдоміоліз) [66].

М'язові судоми та міалгії при прийомі статинів спостерігаються у 0,1 – 0,5% хворих, а при одночасному призначенні з ловастатином або симвастатином одного з інгібіторів цитохрому частота їх зростає до 3 – 5%. Для попередження побічних реакцій при необхідності одночасного призначення статинів і антибіотиків альтернативним антибіотиком може бути азитроміцин, який не впливає на активність цитохрому P₄₅₀ [81].

Метаболізм бета-адреноблокаторів метапрололу, пропранололу, карведилолу відбувається за допомогою цитохрому P₄₅₀. При призначенні цих препаратів одночасно з інгібіторами ферменту (аміодарон, циметидин, антидепресанти) у хворих похилого віку в результаті збільшення їх концентрації в плазмі крові виникає ризик значної брадикардії (менше 40 уд/хв), атріо-ventрикулярної блокади. Препаратом вибору може бути атенолол, який не метаболізується і виводиться в незміненому вигляді [72].

При призначенні препаратів, що пригнічують активність ферментів (пуроміцина, актиноміцина, антидепресантів, циметидина) збільшується концентрація в крові прийнятих одночасно з ними ліків, що диктує необхідність зменшення дози останніх [47].

До лікарських засобів, що володіють індуктивним дією відносяться снодійні та седативні препарати (барбітурати, хлоралгідрат), протисудомні, транквілізатори (діазепам, хлордіазепоксид, мепробамат), нейролептики (аміназин), нестероїдні протизапальні засоби (бутадіон, амідопірин).

Препарати-індуктори (фенобарбітал, карбомазепін, фенітоїн, преднізолон) підвищують активність деяких цитохромів P₄₅₀, в результаті чого у хворих старших вікових груп може знижуватися активність одночасно призначених препаратів, які є субстратами цих ізоферментів.

При одночасному призначенні ліків, які є індуктором печінкових ферментів з іншими препаратами для досягнення терапевтичного ефекту дозу останніх слід збільшити [24, 47].

Вікові морфологічні та функціональні зміни нирок в значній мірі визначають уповільнення в старості ниркової елімінації ліків. Взаємодія декількох лікарських засобів на стадії виведення нирками може привести до

значного порушення екскреції одного з них, підвищення його концентрації в плазмі крові та розвитку побічних реакцій. Так, система ниркового транспорту фуросеміду блокується індометацином. Кларитроміцин блокує нирковий кліренс дигоксину, що може значно підвищити його концентрацію в крові хворих похилого віку і призвести до розвитку побічних реакцій [14, 19].

Фармакодинамічна взаємодія ліків відбувається на рівні фармакорецепторів, ефекторних систем клітин, органів і фізіологічних систем організму [18, 25, 60].

Вона здійснюється в місці дії ЛЗ та може посилювати або зменшувати їх як основні, так і побічні ефекти (табл. 9).

Таблиця 9

Фармакодинамічна взаємодія препаратів різних фармакотерапевтичних груп у хворих похилого та старечого віку

Препарати	Взаємодія	Ефект
ІАПФ	Антагоністи кальцію	Підвищення ефективності
ІАПФ	β -адрноблокатори	Підвищення ефективності
ІАПФ	Нітрати	Підвищення ефективності
ІАПФ	НПЗЗ	Зниження ефективності
β -адрноблокатори	Антиаритмічні засоби	Кардіодепресивна дія, брадикардія, АВ-блокада
β -адрноблокатори	Бронхолітики	Бронхоспазм
β -адрноблокатори	Цукорзнижуючі препарати	Гіпоглікемія
α -адрноблокатори	Трициклічні антидепресанти	Тахікардія, артеріальна гіпотензія
ІАПФ	Антидепресанти Антиаритмічні засоби	Підвищення токсичності
ІАПФ	Антидіабетичні засоби	Гіпоглікемія
ІАПФ	Калійзберігаючі діуретики	Гіперкаліємія
Серцеві глікозиди	Діуретики	Гіпокаліємія

Передбачувана фармакодинамічна взаємодія, що призводить до

підвищення ефективності та безпечності ліків, широко використовується в комбінованій терапії різних захворювань, зокрема, артеріальної гіпертензії – комбінація ІАПФ та діуретиків, ІАПФ та блокаторів кальцієвих каналів [15, 39, 54].

Разом з тим, фармакодинамічна взаємодія у хворих похилого віку на фоні вікових структурно-функціональних зрушень (зменшення кількості фармакорецепторів, зміна їх чутливості, зниження активності ферментних систем) може привести до розвитку небажаних побічних реакцій [11, 57, 67].

Так, ряд авторів відзначають значну частоту розвитку гіперкаліємії у пацієнтів похилого віку при одночасному призначенні ІАПФ і калійзберігаючих діуретиків [11, 75].

У дослідженні, що включало пацієнтів похилого віку, які отримували ІАПФ в комбінації з калійзберігаючими діуретиками, гіперкаліємія була виявлена в 24,4% випадків, в той час як при комбінації ІАПФ з індапамідом гіперкаліємія спостерігалася тільки у 1,3% хворих [75].

Спільне призначення серцевих глікозидів і діуретиків часто використовується при лікуванні серцево-судинної недостатності у пацієнтів старших вікових груп. Як відомо, чутливість серцевого м'яза до серцевих глікозидів в значній мірі залежить від змісту в серцевому м'язі і сироватці крові іонів калію. З віком зменшується вміст калію міокарді і в крові [50]. Сечогінні засоби, надаючи салуретичних ефект призводять до значної втрати калію, що підсилює токсичність серцевих глікозидів в старечому організмі.

Відомо, що периферичні вазодилататори зменшують негативну інотропну дію β -блокаторів за рахунок зниження периферичного судинного опору, що дозволяє з успіхом застосовувати їх поєднання при лікуванні ішемічної хвороби серця і гіпертонічної хвороби. Однак у людей старшого віку при спільному призначенні верапамілу та пропранололу збільшувалося число випадків порушення серцевого ритму, аж до зупинки серця [57].

На фоні зниження кількості фармакорецепторів одночасне призначення декількох лікарських засобів, які впливають на одні й ті ж органи і системи, може внаслідок конкуренції за рецептори змінювати фармакологічні ефекти.

Прикладом конкуренції за рецептор може бути одночасне призначенні препаратів різноспрямованої дії (антагоністів) – α -адреноблокаторів та адреналіну. На фоні блокади α -адренорецепторів блокатором фентоламіном адреналін викликає не підвищення артеріального тиску, а його зниження [67].

Клінічно значима конкуренція за рецептор – фермент циклооксигеназ (ЦОГ), відбувається між інгібіторами АПФ і нестероїдними протизапальним засобами (НПЗЗ). Стимуляція активності ЦОГ, що сприяє утворенні вазодилатуючих субстанцій – простагладину E_2 та простацикліну, є одним з суттєвих механізмів реалізації антигіпертензивної дії інгібіторів АПФ. Нестероїдні протизапальні засоби, інгібуючи активність ЦОГ, знижують антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ, що необхідно враховувати при виборі антигіпертензивних засобів хворим на АГ та супутні захворювання кістково-м'язової системи [68].

Трициклічні антидепресанти блокують α -адренергічні рецептори, в результаті чого при їх призначенні разом з блокаторами α -адренорецепторів (призозин, дексазозин) хворим похилого віку, можливі такі побічні реакції як «ртсріальна гіпотензія, тахікардія, запаморочення [41].

Беручи до уваги поліморбідність, характерну для людей похилого і старечого віку, і викликану цим необхідність одночасного призначення декількох лікарських препаратів для профілактики небажаних реакцій, слід призначати раціональні поєднання ліків і строго стежити за режимом лікування.

РОЗДІЛ III

ГОЛОВНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В ГЕРІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Нижче наведено алфавітний список основних груп і окремих лікарських препаратів, які використовуються в геріатричній кардіології із акцентом на взаємодії з препаратами інших лікарських груп.

Адреноблокатори. альфа

Інгібітори АПФ: посилення гіпотензивного ефекту.

Алкоголь: гіпотензивний ефект підсилюється.

Аналгетики: НПЗЗ проявляють антагонізм із гіпотензивним ефектом.

Антидепресанти: підсилення гіпотензивного ефекту.

Інші антигіпертензивні засоби: сумація гіпотензивного ефекту.

Антипсихотичні: гіпотензивний ефект підсилюється.

Анксиолітики та снодійні: підсилення гіпотензивної та седативної дії.

Бета адреноблокатори: гіпотензивний ефект підсилюється, підвищується ризик різкого гіпотензивного ефекту на перше введення α -адреноблокаторів.

Блокатори кальцієвих каналів: гіпотензивний ефект підсилюється, підвищується ризик різкого гіпотензивного ефекту на перше введення α -адреноблокаторів.

Глюкокортикоїди: антагонізм з гіпотензивним ефектом.

Діуретики: посилення гіпотензивного ефекту, підвищений ризик гіпотензивного ефекту на перше введення α -адреноблокаторів.

Серцеві глікозиди: метаболізм дигітоксину прискорюється (зниження ефекту).

Бета-адреноблокатори

Інгібітори АПФ: гіпотензивний ефект підсилюється.

Алкоголь: гіпотензивний ефект підсилюється.

Аналгетики: НПЗП послаблюють гіпотензивний ефект.

Антиаритмічні засоби: підвищують ризик кардіодепресивної дії та брадикардії; із *аміодароном* підвищується ризик брадикардії та AV-блокади; *пропафенон* підвищує в плазмі крові концентрації метопрололу й

пропранололу; ризик шлуночкових аритмій при призначенні соталолу, підвищується *аміодароном, дизопірамідом, прокаїнамідом і хінідином* (уникати поєданого застосування).

Антибактеріальні засоби: ризик шлуночкових аритмій при призначенні сотанололу, підвищується *грепафлоксацином* (уникати поєданого застосування); *рифаміцин* підвищує метаболізм бісопролола й пропранолола (значно знижує концентрації в плазмі крові).

Антидепресанти: *флувоксамін* підвищує концентрацію в плазмі пропранололу; ризик шлуночкових аритмій при призначенні соталолу підвищується *трициклічними антидепресантами*.

Антидіабетичні засоби: гіпоглікемічний ефект підсилюється й маскуються його симптоми, наприклад тахікардія.

Антигістамінні засоби: ризик шлуночкових аритмій при призначенні соталолу, підвищується *астемізолом і терфенадином* (уникати поєданого застосування).

Антипсихотичні засоби: ризик шлуночкових аритмій при призначенні соталолу підвищується *фенотіазинами*; концентрація в плазмі хлорпромазину підвищується пропранололом.

Анксиолітики та снодійні: гіпотензивний ефект підвищується.

Блокатори кальцієвих каналів: підвищується ризик брадикардії та AV-блокади при поєднанні з *дилтіаземом* можлива виражена гіпотензія та серцева недостатність при поєднанні з *ніфедипіном і верапамілом*.

Серцеві глікозиди: підвищують можливість AV-блокади та брадикардії.

Глюкокортикоїди: знижують гіпотензивний ефект.

Діуретики: гіпотензивний ефект підвищується; ризик шлуночкових аритмій при призначенні соталолу підвищується при гіпокаліємії.

Ерготамін: підсилюється периферійна вазоконстрикція.

Міорелаксанти: пропранолол підсилює ефект міорелаксантів, можливі підвищення гіпотензивного ефекту та брадикардія з *тизанідом*.

М-холіноміметики та інгібітори холінестерази: пілокарпін може підвищити вірогідність розвинення аритмій; пропраналол ослаблює дію неостигміну та піридостагміну на нервово-м'язову передачу.

Адреноміметики: виражена гіпотензія при введенні епінефрину, неоепінефрину та вірогідно до добутаміну (особливо в поєднанні з неселективними (3-адреноблокаторами).

Теофілін: не поєднують із β-адреноблокаторами (розвиток бронхоспазму).

Тироксин: метаболізм пропраналолу підвищується (ослаблення ефекту).

Противиразкові засоби: концентрацію в плазмі лабетололу, метопрололу та пропранололу підвищує циметидин; гіпотензивний ефект послаблюється карбеноксолоном.

Антиаритмічні препарати

Аміодарон

Унаслідок того, що аміодарон має тривалий період напівжиття, існує потенціальна можливість виникнення лікарських взаємодій протягом кількох тижнів (або навіть місяців) після того, як лікування ним було припинено.

Інші антиаритмічні засоби: сумація ефекту в поєднанні з дизопірамідом, прокаїнамідом і хінідином (підвищений ризик шлуночкових аритмій – уникати поєднання); підвищення концентрацій прокаїнаміду й хінідину в плазмі крові, посилення кардіодепресивної дії при поєднанні з будь-якими протиаритмічними засобами.

Антибактеріальні засоби: підвищують ризик шлуночкової аритмії в поєднанні з еритроміцином (парентерально), клотримоксазолом і грепафлоксацином (уникати поєднання).

Антикоагулянти: метаболізм нікумалону й варфарину уповільнюється (посилюється антикоагулянтний ефект).

Антидепресанти: підвищений ризик шлуночкової аритмії в поєднанні з трициклічними антидепресантами (уникати поєднання).

Протиепілептичні засоби: метаболізм фенітоїну уповільнюється (підвищується концентрація в плазмі крові).

Антигістамінні засоби: підвищується ризик шлуночкової аритмії в поєднанні з *остеомізолом, терфенадином* (уникати поєднання).

Антипсихотичні засоби: підвищений ризик шлуночкової аритмії в поєднанні з *фенотіазинами, галоперидолом, пімозидом* (уникати поєднання).

Противірусні засоби: підвищений ризик шлуночкової аритмії з *ритановіром* (уникати поєднання).

β-адреноблокатори: підвищений ризик брадикардій, AV-блокади й кардіодепресивної дії, а також шлуночкової аритмії в поєднанні з *соталолом* (уникати поєднання).

Блокатори кальцієвих каналів: *дилтіазем і верапаміл* підвищують ризик брадикардії, AV-блокади та кардіодепресивної дії.

Серцеві глікозиди: підвищення концентрації дігоксину в плазмі крові.

Діуретики: токсична дія на серце підвищується внаслідок виникнення гіпокаліємії в поєднанні з *ацетазоламідом, петльовими діуретиками* й *тіазидами*.

Літій: підвищує ризик гіпотиреоїдизму.

Противиразкові засоби: *циметидин* збільшує концентрацію в плазмі крові аміодарону.

Дизопірамід

Інші антиаритмічні засоби: *аміодарон* підвищують ризик шлуночкових аритмій (уникати поєднання); із будь-якими антиаритмічними засобами підсилюється кардіодепресивна дія.

Антибактеріальні засоби: концентрація в плазмі *дизопірамиду* знижується *рифаміцином*, але підвищується *еритроміцином* і, можливо, *кларитроміцином* (ризик токсичності); підвищується ризик аритмій у поєднанні з *грепафлоксацином* (уникати поєднання).

Антидепресанти: підвищується ризик шлуночкових аритмій в поєднанні з трициклічними антидепресантами.

Протиепілептичні засоби: концентрація в плазмі *дизопірамиду* знижується *фенобарбіталом, фенітоїном*.

Антигістамінні засоби: підвищується ризик шлуночкових аритмій при поєднанні з астемізолом, терфенадином (уникати поєднання).

β-адреноблокатори: підсилюють кардіодепресивну дію; підвищують ризик шлуночкових аритмій, пов'язаних із прийомом *соталолу* (уникати поєднання).

Блокатори кальцієвих каналів: підсилюється кардіодепресивна дія в поєднанні з *верапамілом*.

Діуретики: токсична дія дизопіраміду на серце зростає, якщо виникає гіпокаліємія в поєднанні з *ацетазоламідом*, *тіазидними* й *петльовими* діуретиками.

Нітрати: знижується ефект сублінгвальних форм (внаслідок сухості у роті таблетки не розчинюються).

Прокаїнамід

Інгібітори АПФ: підвищення токсичності.

Інші протиаритмічні засоби: *аміодарон* підвищує концентрацію прокаїнаміду в плазмі крові (підвищується ризик шлуночкових аритмій; необхідно уникати поєднання препаратів); підсилюється пригнічувальна дія на міокард.

Антибактеріальні засоби: у поєднанні з *грепафлоксацином* збільшується ризик розвитку аритмій (уникати поєднання); *триметоприм* підвищує в плазмі концентрацію прокаїнаміду.

Антидепресанти (трициклічні): збільшується ризик шлуночкових аритмій.

Антигістамінні засоби: у поєднанні з *астемізолом* підвищується ризик шлуночкових аритмій (уникати поєднання).

Антипсихотичні препарати: збільшується ризик шлуночкових аритмій (уникати поєднання з *пимозидом*).

β-адреноблокатори: у поєднанні з *соталолом* збільшується ризик шлуночкових аритмій (уникати поєднання).

Міорелаксанти: підвищується міорелаксуючий ефект.

Антихолінестеразні засоби: антагонізм із неостигміном і піридостигміном.

Противиразкові препарати: цимітидин інгібує екскрецію (збільшується концентрація прокаїнаміду в плазмі крові).

Пропафенон

Інші протиаритмічні засоби: хінідин підвищує концентрацію пропафенону в плазмі крові, збільшується пригнічувальна дія на міокард антиаритмічних препаратів.

Антибактеріальні засоби: рифаміцин зменшує концентрацію у плазмі крові пропафенону (знижує ефект).

Антикоагулянти: збільшується концентрація в плазмі крові варфарину та нікумалону (підвищується ефект).

Антидепресанти (трициклічні): збільшується ризик аритмій.

Антигістамінні засоби: підвищують ризик розвитку шлуночкових аритмій у поєднанні з астемізолом і терфендином.

Противірусні препарати: збільшується концентрація ритонавіру в плазмі крові (підвищується ризик шлуночкових аритмій; уникати поєднання).

β-адреноблокатори: збільшується концентрація у плазмі метапрололу та пропранололу.

Серцеві глікозиди: збільшують концентрацію у плазмі крові дигоксину.

Циклоспорин: можливе збільшення концентрації в плазмі циклоспорину.

Антихолінестеразні препарати: можливість антагонізму з неостигміном і тридостигміном.

Теофілін: концентрація теофіліну в плазмі крові підвищується.

Противиразкові препарати: циметидин підвищує концентрацію у плазмі крові пропафенону.

Антитромбоітарні препарати

Ацетилсаліцилова кислота

Алкоголь: підвищує ризик кровотеч.

Антигістамінні засоби: підвищують ризик розвитку побічних явищ.

Антикоагулянти непрямої дії: підвищується антикоагулянтний ефект.

Антациди: підвищують усмоктування ацетилсаліцилової кислоти.

Кортикостероїди: збільшується ризик кровотеч.

Антидіабетичні засоби: ймовірність підсилення гіпоглікемічного ефекту.

Фенобарбітол: знижує ефективність ацетилсаліцилової кислоти.

Гепарин

Аналгетики: ацетилсаліцилова кислота підвищує антикоагулянтний ефект; збільшується ризик кровотечі в поєднанні з парентеральним введенням диклофенаку та кеторолаку (уникати поєднання, включно з малими дозами гепарину).

Антиагреганти: ацетилсаліцилова кислота та дипіридамомл підвищують антикоагулянтний ефект.

Нітрати: екскреція гепарину підвищується інфузіями нітрогліцерину (знижується антикоагулянтний ефект).

Блокатори кальцієвих каналів

Інгібітори АПФ: гіпотензивний ефект підсилюється.

Алкоголь: гіпотензивний ефект підсилюється, концентрація алкоголю в плазмі, можливо, підвищується верапамілом.

Антиаритмічні засоби: характерний для *аміодарону* ризик АВ-блокади, кардіодепресивної дії та брадикардії підвищується верапамілом і дилтіаземом; концентрація *хінідину* в плазмі знижується ніфедипіном; підвищується ризик кардіодепресивної дії й асистолії при поєднанні верапаміла з *дизопірамідом* \ верапаміл підвищує концентрацію в плазмі *хінідину* (може бути виражена гіпотензія).

Антибактеріальні засоби: *еритроміцин* може пригнічувати метаболізм фелодипіну (підвищується концентрація в плазмі крові); *рифампіцин* підвищує метаболізм дилтіазему, ніфедипіну, верапамілу, нікардипіну і нізолдипіну (значно знижується концентрація в плазмі крові).

Антидепресанти: дилтіазем і верапаміл підвищують концентрацію в плазмі іміпраміну і, можливо, інших трициклічних антидепресантів.

Антидіабетичні засоби: ніфедипін інколи знижує толерантність до глюкози.

Протиепілептичні засоби: ефект карбамазепіну підсилюється дилтіаземом і верапамілом; дилтіазем і ніфедипін підвищують концентрацію в плазмі фенітоїну; ефект фелодипіну та, можливо, нікардипіну й інших дигідропіридинів понижується карбамазепіном, фенобарбіталом, фенітоїном; ефект верапамілу й дилтіазему знижується фенобарбіталом і фенітоїном.

Антигіпертензивні засоби: гіпотензивний ефект підсилюється; підвищується ризик гіпотензії на перше введення α -адреноблокаторів, наприклад празозину.

Антипсихотичні засоби: гіпотензивний ефект підсилюється.

Противірусні засоби: ритонавір може підвищувати концентрацію в плазмі крові блокаторів кальцієвих каналів.

Анксиолітики та снодійні: дилтіазем і верапаміл пригнічують метаболізм медазепаму (підвищується концентрація в плазмі з підсиленням седативної дії).

β -адреноблокатори: підвищується ризик брадикардії та AV-блокади в поєднанні з дилтіаземом; можливі виражена гіпотензія й серцева недостатність при поєднанні з ніфедипіном і верапамілом.

Інші блокатори кальцієвих каналів: виведення ніфедипіну знижується дилтіаземом (підвищується концентрація в плазмі).

Серцеві глікозиди: концентрація в плазмі дигоксину підвищується дилтіаземом, нікардипіном, верапамілом і, можливо, ніфедипіном; збільшується ймовірність AV-блокади та брадикардії в поєднанні з верапамілом.

Циклоспорин: концентрація в плазмі циклоспорину підвищується дилтіаземом, нікардипіном і верапамілом, можливе підвищення концентрацій ніфедипіну в плазмі крові.

Діуретики: гіпотензивний ефект підсилюється.

Літій: нейротоксичність може проявитися без підвищення концентрацій в плазмі літію при поєднанні з дилтіаземом і верапамілом.

Міорелаксанти: ніфедипін і верапаміл посилюють ефект

антидеполяризуючих міорелаксантів, можливе виникнення, гіпотензивного, кардіодепресивного ефектів і гіперкаліємії при поєднанні верапамілу з внутрішньовенним введенням дантролену; ризик аритмій при поєднанні дилтіазему з внутрішньовенним введенням дантролену.

Теофілін: дилтіазем, верапаміл і, можливо, інші блокатори кальцієвих каналів підсилюють ефект теофіліну (підвищують концентрацію в плазмі крові).

Противиразкові засоби: концентрації в плазмі крові деяких блокаторів кальцієвих каналів підвищуються циметидином.

Гіполіпідемічні засоби

Статини

Антибактеріальні засоби: метаболізм флувастатину, прискорюється рифампіцином (зменшується ефект).

Антикоагулянти: ефект дикумаролу та варфарину збільшує симвастатин.

Нікотинова кислота: збільшується ризик розвитку міопатії.

Противірибкові засоби: інтраконазол підвищує ризик розвитку міопатії при призначенні симвастатину (уникати поєднаного використання).

Серцеві глікозиди: концентрацію дигоксину в плазмі може збільшувати аторвастатин.

Циклоспорини: збільшується ризик розвитку міопатії.

Фібрати

Антикоагулянти: підвищення ефекту дикумаролу, феніліну та варфарину.

Антидіабетичні засоби: можливе підвищення толерантності до глюкози, адитивний ефект.

Інгібітори АПФ: збільшується гепатотоксичність.

Діуретики

Інгібітори АПФ: підсилюється гіпотензивний ефект (можливо значно); ризик вираженої гіперкаліємії при поєднанні з *калійзберігаючими* діуретиками.

Аналгетики: діуретики підсилюють ризик нефротоксичності *НПЗП*; *індометацин* і *кетеролак* виявляють антагонізм із діуретичним ефектом;

індометацин і, можливо, інші *НПЗП* підвищують ризик із калійзберігаючими діуретиками; відмічено випадки зниження ниркової функції при застосуванні *індометацину* з *триамтереном*, *ацетилсаліцилова кислота* виявляє антагонізм із діуретичним ефектом *спіронолактону*, а також знижує екскрецію *ацетазоламід*у (ризик токсичності).

Антиаритмічні засоби: токсична дія на серце *аміодарону*, *дизопірамід*у й *хінідину* підсилюється, якщо виникає гіпокаліємія; гіпокаліємія знижує ефекти *мікселетину*; *ацетазоламід* знижує екскрецію *хінідину* (підвищується концентрація в плазмі).

Антибактеріальні засоби: петльові діуретики підвищують ототоксичність *аміноглікозидів* і *ванкомицину*.

Антидепресанти: підвищується ризик ортостатичної гіпотензії в поєднанні з *трициклічними антидепресантами*.

Антидіабетичні засоби: петльові й тiazидні діуретики виявляють антагонізм із гіпоглікемічним ефектом; *хлорпропамід* підвищує ризик гіпонатріємії, пов'язаної з тiazидами в комбінації з калійзберігаючими діуретиками.

Протиепілептичні засоби: підвищується ризик гіпонатріємії в поєднанні з *карбамазепіном*, можливо, – ризик остеомалачії в поєднанні з *фенітоїном*.

Противірикові засоби: підвищують ризик гіпокаліємії, якщо петльові діуретики або тiazиди застосовуються в поєднанні з *амфотерицином* концентрація в плазмі *флуконазолу* підвищується *гідрохлортiazидом*.

Антигістамінні засоби: гіпокаліємія підвищує ризик шлуночкової аритмії в поєднанні з *астемізолом* і *терфенадином*.

α -адреноблокатори: гіпотензивний ефект підсилюється; підвищується ризик гіпотензії на перші дози *празозину*.

β -адреноблокатори: гіпотензивний ефект підсилюється; гіпокаліємія підвищує ризик шлуночкової аритмії в поєднанні з *соталолом*.

Солі кальцію: підвищують ризик гіперкальціємії в поєднанні з тiazидами.

Блокатори кальцієвих каналів: гіпотензивний ефект підсилюється.

Серцеві глікозиди: підвищується токсичність при виникненні гіпокаліємії в поєднанні з ацетазоламідом, петльовими й тiazидними діуретиками.

Циклоспорин: підвищує ризик гіперкаліємії в поєднанні з калійзберігаючими діуретиками.

Протипухлинні засоби: підвищують ризик нефротоксичності й ототоксичності в поєднанні з *цисплатиною*.

Інші діуретики: підвищують ризик гіпоглікемії. Якщо *ацетазоламід*, *петльові* й *тiazидні* діуретики призначають разом, можливе збільшення діурезу.

Літій: екскреція літію знижується в поєднанні з *калійзберігаючими*, *петльовими* й *тiazидними* діуретиками (підвищується концентрація в плазмі літію та ризик токсичності).

Міорелаксанти: посилюється гіпотензивний ефект в поєднанні з *тизанідом*.

Солі калію: гіперкаліємія при поєднанні з *калійзберігаючими* діуретиками.

Адреноміметики: підвищується ризик гіпокаліємії, якщо *ацетазоламід*, *петльові* й *тiazидні* діуретики призначають разом із *фенотеролом*, *сальбутамолом*, *салметеролом*, *тербуталіном*.

Противиразкові засоби: підвищують ризик гіпокаліємії, якщо *ацетазоламід*, *петльові* й *тiazидні* діуретики призначають разом із *карбеноксолоном* *карбеноксолон* виявляє антагонізм із діуретичним ефектом; *амілоїд* і *спіронолактон* виявляють антагонізм із противиразковою дією *карбеноксолону*.

Вітаміни: підвищують ризик гіперкальціємії, коли *тiazидні* діуретики призначають із *вітаміном Д*.

Інгібітори АПФ

Алкоголь: гіпотензивний ефект підсилюється.

Аналгетики: антагонізм із гіпотензивною дією та підвищений ризик ниркової недостатності в поєднанні з *НПЗП*; гіперкаліємія – із *кеторолаком* і, можливо, з іншими *НПЗП*.

Антациди: знижується всмоктування еналаприлу, фозиноприлу і, можливо, інших інгібіторів АПФ.

Антиаритмічні засоби: *прокаїнамід* підвищує ризик токсичності в поєднанні з каптоприлом, особливо при нирковій недостатності.

Антидепресанти: можливе підсилення гіпотензивного ефекту.

Антидіабетичні засоби: вірогідність підвищення гіпоглікемічного ефекту.

Інші антигіпертензивні засоби: гіпотензивний ефект підвищується; попереднє лікування *клонідином* може затримувати гіпотензивний ефект каптоприлу.

Антипсихотичні засоби: виражена ортостатична гіпотензія в поєднанні з *хлорпромазином* і, можливо, з іншими *фенотіазидами*.

Анксиолітики та снодійні: гіпотензивний ефект підсилюється.

β -адреноблокатори: гіпотензивний ефект підсилюється.

Блокатори кальцієвих каналів: гіпотензивний ефект підсилюється.

Серцеві глікозиди: концентрація в плазмі *дигоксину* підвищується *каптоприлом*.

Глюкокортикоїди: антагонізм із гіпотензивним ефектом.

Циклоспорин: підвищений ризик гіперкаліємії.

Діуретики: гіпотензивний ефект підсилюється (часом до надмірного); ризик серйозної гіперкаліємії можливий у поєднанні з *калійзберігаючими* діуретиками.

Допамінергічні засоби: *леводопа* підвищує гіпотензивний ефект.

Літій: інгібітори АПФ зменшують екскрецію *літію* (збільшена концентрація в плазмі літію).

Міорелаксанти: *тізанидин* збільшує гіпотензивний ефект.

Нітрати: гіпотензивний ефект підсилюється.

Солі калію: підвищують ризик гіперкаліємії.

Противиразкові засоби: *карбеноксолон* має антагонізм із гіпотензивною дією.

Противодагричні засоби: *пробенецид* зменшує екскрецію каптоприлу.

Нітрати

Антиаритмічні засоби: *дизопірамід* знижує ефект сублінгвальних форм (внаслідок сухості в роті таблетки не розчиняються).

Антикоагулянти: екскреція *гепарину* підвищується інфузіями нітрогліцерину (ослаблюється антикоагулянтний ефект).

Антидепресанти: *трициклічні антидепресанти* знижують ефект сублінгвальних форм (внаслідок сухості в роті таблетки не розчиняються).

Ацетилсаліцилова кислота: підвищує рівень нітратів і підсилює їхню дію.

Барбітурати: підвищують активність мікосомальних ферментів печінки, прискорюють метаболізм нітратів, знижують їх ефективність.

Бета-адреноблокатори: у призначенні з нітратами пролонгованої дії підсилюється антиангінальний ефект і зменшуються побічні ефекти кожного з препаратів.

Гіпотензивні засоби: підсилюють гіпотензивну дію нітратів.

M-холіноблокатори: послаблюють ефект нітратів.

Серцеві глікозиди

Інгібітори АПФ: концентрація в плазмі дигоксину, можливо, підвищується *каптоприлом*.

Аналгетики: *НПЗП* можуть загострювати серцеву недостатність; знижувати клубочкову фільтрацію та підвищувати концентрацію серцевих глікозидів у плазмі.

Антагоністи кальцію: зниження елімінації серцевих глікозидів (дозу глікозиду зменшити на 30%).

Антациди й адсорбенти: *антациди* знижують усмоктуваність дигоксину.

Антиаритмічні засоби: концентрація в плазмі дигоксину підвищується *амідароном, пропафеноном і хінідіном*.

Антибактеріальні засоби: *еритроміцин* і, можливо, інші *макроліди* підвищують ефект дигоксину; *рифаміцин* підвищує метаболізм дигитоксину (ефект знижується).

Діуретики: підвищують токсичність серцевих глікозидів за рахунок гіпокаліємії, зміни кислотно-лужної рівноваги.

Кортикостероїди (у великих дозах): метаболічний алкалоз, надмірний діурез.

Еуфілін: підвищення збудливості міокарда, аритмічний ефект.

Протиепілептичні засоби: підвищується метаболізм дигоксину (ефект знижується).

Противіробкові засоби: токсичність підвищується, якщо виникає гіпокаліємія в поєднанні з *амфотерицином*.

β -адреноблокатори: знижується елімінація серцевих глікозидів, підвищується вірогідність АВ-блокади й брадикардії.

Солі кальцію: підвищують токсичність серцевих глікозидів, можуть спровокувати аритмії.

Холіноблокатори: зменшують абсорбцію глікозидів.

Симпатолітики

Алкоголь: підсилює гіпотензивний ефект.

Аналгетики: НПЗП проявляють антагонізм із гіпотензивною дією.

Антиаритмічні засоби: підвищують ризик кардіодепресивної дії.

Антидепресанти трициклічні: виявляють антагонізм із гіпотензивною дією.

Інші антигіпертензивні засоби: гіпотензивний ефект підсилюється.

Антипсихотичні засоби: фенотіазиди підвищують гіпотензивний ефект, високі дози *хлорпромазину* виявляють антагонізм із гіпотензивною дією.

Анксиолітики та снодійні: підсилюють гіпотензивний ефект.

β -адреноблокатори: підсилюють гіпотензивний ефект.

Блокатори кальцієвих каналів: підсилюють гіпотензивний ефект.

Глюкокортикоїди: антагонізм із гіпотензивним ефектом.

Діуретики: підвищують гіпотензивний ефект.

Допамінергічні засоби: леводопа підвищує гіпотензивний ефект.

Міорелаксанти: тизанідин підвищує гіпотензивний ефект.

Нітрати: підвищують гіпотензивний ефект.

Симпатоміметики: деякі анорексигени, протикашльові й місцеві судиннозвужувальні (ефедрин і метилфенідат) є антагоністами з гіпотензивним ефектом.

Противиразкові: *карбеноксолон* виявляє антагонізм із гіпотензивним ефектом.

РОЗДІЛ IV

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, НАЙБІЛЬШ ПОШИРЕНИХ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

1. Фармакотерапія захворювань серцево-судинної системи

Артеріальна гіпертензія

Артеріальна гіпертензія реєструється у 50 – 64% хворих похилого та старечого віку і є важливим фактором виникнення інсультів, інфаркту міокарда, застійної серцевої недостатності, а також раптової смерті.

Безпосереднім завданням антигіпертензивної терапії хворих похилого та старечого віку є поступове й стійке зниження артеріального тиску нижче 140/90 мм рт. ст. Надмірне та раптове зниження артеріального тиску може призвести до ускладнень через погіршення кровообігу в головному мозку, коронарних судинах, нирках, у зв'язку з чим важливим критерієм вибору антигіпертензивного препарату в геріатрії є його здатність поступово знижувати рівень артеріального тиску.

Виходячи з ролі гемодинамічної структури гіпертензії в підтримці необхідних умов для оптимального рівня енергетичного обміну, бажано у хворих похилого і старечого віку з артеріальною гіпертензією знижувати артеріальний тиск не за рахунок зменшення серцевого викиду, а шляхом зменшення загального периферичного судинного опору, вилучаючи препарати, які погіршують скорочувальну функцію міокарду. Поряд із антигіпотензивними препаратами в лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих старших вікових груп необхідно застосовувати засоби, які покращують регіональну гемодинаміку і тканинний енергетичний обмін безпосередньо.

Вибір адекватної антигіпертензивної терапії хворих старших вікових груп ускладнюється через низку причин – своєрідністю механізмів формування та клінічного перебігу артеріальної гіпертензії, вікових змін фармакокінетики і фармакодинаміки ліків, а також комплексного характеру патології, що диктує необхідність врахування взаємодії ліків, які призначаються для лікування супутніх захворювань.

Для лікування артеріальної гіпертензії в геріатричній практиці використовують антигіпертензивні препарати 1-го ряду – діуретики, блокатори β -адренорецепторів, антагоністи кальцію пролонговані, інгібітори АПФ, блокатори α 1-адренорецепторів, антагоністи ангіотензину II.

Діуретики є ефективними препаратами в лікуванні АГ. Вони відносяться до препаратів вибору при лікуванні хворих **похилого віку з систолічною АГ, а також при супутній серцевій недостатності.** Діуретики **знижують артеріальний тиск** завдяки зменшенню реабсорбції **натрію і води, внаслідок чого** зменшується об'єм циркулюючої крові і позаклітинної **рідини, а також** понижується судинний опір. Для лікування артеріальної **гіпертензії** частіше застосовують тіазидові та тіазидоподібні діуретики. **Ці** препарати характеризуються доброю переносимістю, а також доведеним позитивним прогностичним впливом на перебіг серцево-судинних захворювань.

У хворих похилого та старечого віку при лікуванні тіазидовими діуретиками можуть виникати небажані побічні ефекти (гіпокаліємія, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемія). У зв'язку з цим оптимальною дозою для тіазидових та тіазидоподібних діуретиків є мінімальна ефективна доза, яка складає для хворих похилого і старечого віку 12,5 мг і менше. Діуретики в дуже низьких дозах підвищують ефект інших препаратів, не викликаючи небажаних метаболічних ефектів.

Препарати цієї групи протипоказані при подагрі, із обережністю призначають при дисліпопротеїдеміях, гіперглікеміях. Необхідний контроль вмісту калію в сироватці крові в зв'язку з тим, що прийом діуретиків може спричинити гіпокаліємію.

Блокатори кальцієвих каналів або антагоністи кальцію широко використовують для зниження підвищеного артеріального тиску. Блокатори кальцієвих каналів перешкоджають транспорту іонів кальцію через канали клітинних мембран. Зменшуючи надходження кальцію до клітин гладеньких м'язів судин, антагоністи кальцію сприяють їх релаксації й зниженню судинного тонуусу. Поряд з цим антагоністи кальцію зменшують ендотеліальну дисфункцію, що сприяє їх антиатерогенній дії. Вони зменшують агрегацію

тромбоцитів, зменшують обумовлену ангіотензином секрецію альдостерону. Блокатори кальцієвих каналів впливають на кардіоміоцити (зменшують скоротливість міокарда), клітини провідної системи серця (пригнічують утворення і проведення електричних імпульсів), гладеньком'язові клітини судини (знижують тонус коронарних і периферійних судин).

При лікуванні хворих похилого і старечого віку блокаторами кальцієвих каналів перевагу варто віддавати препаратам тривалої дії, оскільки короткодійні препарати цієї групи, особливо дигідропіридинові похідні можуть спричиняти негативний вплив на перебіг артеріальної гіпертензії. Є дані про збільшення ризику інфаркту міокарда та підвищення рівню; смертності у осіб похилого віку при їх застосуванні. Препарати показані для первинного використання при супутній стабільній стенокардії у пацієнтів похилого віку. Дигідропіридини тривалої дії здатні попереджувати розвиток інсультів у хворих з ізольованою систолічною гіпертензією. Верапаміл і дилтіазем протипоказані при порушенні провідності, Всі антагоністи кальцію, крім амлодипіну та фелодипіну протипоказані при серцевій недостатності, оскільки мають виражену негативну іотропну дію. При призначенні антагоністів кальцію необхідно пам'ятати, що у хворих старшого віку ніфедипін часто викликає набряки, постуральну гіпотензію й рефлекторну тахікардію, а також може збільшити коронарні спазми (по механізму синдрому обкрадання). Верапаміл посилює симптоми серцевої недостатності і порушення провідності. Препарат необхідно з обережністю призначати хворим з порушенням функцій печінки й нирок.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) – безпечні і ефективні препарати для зниження артеріального тиску. Інгібітори АПФ блокують перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, перешкоджають розпаду брадикініну і збільшують синтез простагландинів, зменшують секрецію альдостерону й антидіуретичного гормону. Зменшують вияв ендотеліальної дисфункції. Вказані механізми обумовлюють зниження загального периферичного судинного опору, артеріального тиску, перед- і постнавантаження на міокард. Препарати мають виражену гіпотензивну дію без

порушення мозкової гемодинаміки, що особливо важливо при їх застосуванні у хворих похилого віку. Препарати нормалізують гемодинамічні показники при хронічній недостатності кровообігу, не виявляють несприятливого впливу на ліпідний обмін, збільшують виведення із організму іонів натрію, хлору і води. Препарати знижують летальність у хворих з серцевою недостатністю й попереджують прогресування діабетичної нефропатії у хворих з інсулінзалежним цукровим діабетом. Інгібітори АПФ рекомендують хворим похилого та старечого віку з артеріальною гіпертензією при наявності серцевої недостатності, після перенесеного інфаркту міокарда, при діабетичній нефропатії. Серед побічних ефектів інгібіторів АПФ у старих людей найбільш частим є сухий кашель.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II мають ряд спільних характеристик з інгібіторами АПФ. Ефекти антагоністів ангіотензину II обумовлені їхньою здатністю зв'язуватися із специфічними рецепторами останнього та запобігати його дії на рівні тканин, що забезпечує більш значну блокаду ренін-ангіотензивної системи в порівнянні з інгібіторами АПФ. Специфічні антагоністи рецепторів ангіотензину II усувають судинозвужуючу дію ангіотензину II і знижують концентрацію альдостерону в плазмі крові. Знижують загальний периферичний судинний опір, зменшують післянавантаження, систолічний артеріальний тиск і тиск в малому колі кровообігу, не впливають на концентрації тригліцеридів, вміст холестерину, глюкози, сечової кислоти в плазмі крові.

На відміну від інгібіторів АПФ препарати цієї групи не інгібують розщеплення брадикініну і кінінів, тому не викликають тривалого сухого кашлю, який часто трапляється при лікуванні інгібіторами АПФ у пацієнтів похилого віку. Вони можуть бути засобом вибору для пацієнтів, котрі були змушені припинити лікування інгібіторами АПФ через появу кашлю.

Бета-адреноблокатори знижують артеріальний тиск та зменшують серцевий викид внаслідок блокади β -рецепторів міокарду та пригніченню секреції реніну. Розрізняють бета-адреноблокатори кардіонеселективні (тимолол, пропранолол, соталол, надолол, окспренолол, піндолол та ін.), які

блокують і β_1 і β_2 адренорецептори, і кардіоселективні (метопролол, невіболол, атенолол, ацебутолол, проктолол та ін.), які мають переважно β_1 -інгібуючу властивість.

У хворих похилого віку β -адреноблокатори рекомендуються для переважного використання при наявності супутніх захворювань, перенесеного інфаркту міокарда, тахікардії. Деякі з них (бісопролол, карведилол, пролонговані форми метапрололу) покращують перебіг захворювання і знижують смертність при хронічній серцевій недостатності. Разом з тим, β -адреноблокатори пригнічують скоротливість міокарда, що може погіршити перебіг хронічної серцевої недостатності у хворих літнього віку. Враховуючи вікові особливості фармакодинаміки і фармакокінетики β -адреноблокаторів, вони призначаються хворим похилого віку в дозах, зменшених на 1/3-1/2 в порівнянні з такими дозами, що рекомендуються для хворих молодого віку. Препарати протипоказані при бронхіальній астмі, обструктивних захворюваннях периферійних судин. Є дані, що свідчать про негативний вплив β -адреноблокаторів на вуглеводний та ліпідний обмін. Все це обмежує використання даної групи препаратів при лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих похилого та старечого віку.

Артеріальна гіпертензія у хворих похилого і старечого віку часто поєднується з іншими захворюваннями, що обмежує використання окремих фармакотерапевтичних груп антигіпертензивних засобів (табл. 10).

Таблиця 10

Вибір антигіпертензивних засобів хворим із супутньою патологією

Супутня патологія	Перший вибір	Можливий вибір або необхідна обережність	Небажано
Синусова тахікардія, порушення ритму	β -адреноблокатори.	β -адреноблокатори. Симпатолітики. Інгібітори АПФ.	Діуретики.

Брадикардія, АV-блокада, слабкість синусового вузла	Інгібітори АПФ. Дигідропіридинові антагоністи кальцію	Діуретики.	β-адреноблокатори. Симпатолітики.
ІХС	β-адреноблокатори. Антагоністи кальцію.	Інгібітори АПФ.	Симпатолітики. Діуретики.
ХСН	Інгібітори АПФ. Діуретики.	Дигідропіридинові антагоністи кальцію. β-адреноблокатори.	Антагоністи кальцію короткої дії
Діабет цукровий	Інгібітори АПФ. Антагоністи кальцію.	α-адреноблокатори. Дигідропіридинові антагоністи кальцію.	β-адреноблокатори. Діуретики.
Обструктивні захворювання легенів	Антагоністи кальцію. Інгібітори АПФ.	Діуретики.	β-адреноблокатори.
Ішемія мозку	Антагоністи кальцію	Інгібітори АПФ. Діуретики. Дигідропіридинові антагоністи кальцію.	β-адреноблокатори. Симпатолітики.
Аденома передміхурової залози	α-адреноблокатори.	β-адреноблокатори. Інгібітори АПФ.	Діуретики. Дигідропіридинові антагоністи кальцію.

При лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих літнього віку широко використовуються комбінації антигіпертензивних препаратів.

Вибір моно- або комбінованої терапії залежить від рівня АТ, ураження органів-мішенів, факторів ризику серцево-судинних ускладнень. При комбінованій антигіпертензивній терапії препарати призначаються в низьких дозах, що дозволяє зменшити прояви побічної дії ЛЗ. Раціональна комбінована терапія внаслідок потенціювання дії окремих препаратів забезпечує досягнення кращого терапевтичного ефекту. Використання раціональних комбінацій антигіпертензивних засобів дозволяє впливати на різні ланки патогенезу АГ і підвищує ефективність і безпечність лікування.

До раціональних комбінацій антигіпертензивних засобів в геріатрії відносять поєднання:

- діуретики + блокатори кальцієвих каналів;
- діуретики + інгібітори АПФ;
- діуретики + антагоністи ангіотензину II;
- блокатори кальцієвих каналів + інгібітори АПФ;
- блокатори кальцієвих каналів + β -блокатори;
- блокатор кальцієвих каналів + антагоністи ангіотензину II.

При цьому необхідно приймати до уваги, що переваги комбінованої гіпотензивної терапії в плані потенціювання гіпотензивних ефектів та зменшення побічних ускладнень, притаманні лише раціональним комбінаціям.

Ішемічна хвороба серця

Ішемічна хвороба серця (I20 – I25) виникає за частковою або певною атеросклеротичною оклюзією коронарних артерій. Основними її проявами є стенокардія (стабільна і нестабільна), інфаркт міокарда і раптова коронарна смерть.

У геріатричній клініці для лікування стенокардії використовують наступні групи лікарських засобів:

- a. Антитромботичні препарати.
- b. Блокатори β -адренорецепторів.
- c. Нітрати.
- d. Блокатори кальцієвих каналів.
- e. Препарати кардіопротекторної дії.

Антитромботичні засоби широко використовуються при лікуванні нестабільної стенокардії у хворих похилого і старечого віку. До антитромботичних засобів відносяться препарати, які запобігають виникненню тромбів в кровоносних судинах (антикоагулянти, антиагреганти) або руйнують вже утворені тромби (фібронолітичні засоби).

Найбільш поширеною групою серед антитромботичних засобів є антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота, тиклопідин, дипіридамо́л, клопідогрель).

Антиагрегантна дія ацетилсаліцилової кислоти зумовлена незворотним порушенням в тромбоцитах синтезу тромбоксану A_2 . Ацетилсаліцилова кислота блокує також фермент циклооксигеназу (ЦОГ) ендотеліальних клітин, в яких синтезується простагландин, який має антиагрегантну активність. Основним механізмом дії ацетилсаліцилової кислоти є інактивація ЦОГ, в результаті чого порушується синтез простагландинів, простагландинів і тромбоксану. Внаслідок зменшення продукції простагландинів зменшується їх пірогенний вплив на центри терморегуляції та сенсibiliзуюча дія на чутливі нервові закінчення. Все це визначає жарознижуючу, протизапальну і анальгезуючу дію, яка проявляється при прийомі більш високих доз препарату. Антиагрегантна дія триває протягом 7 діб після одноразового прийому.

Клопідогрель – антиагрегант, селективно і незворотньо інгібує зв'язування аденозинфосфату (АДФ) з його рецептором на поверхні тромбоциту, блокує їх активність, інгібує агрегацію тромбоцитів. Інгібування агрегації розпочинається через 2 години після прийому, максимальний ефект спостерігається через 4 – 7 днів після курсового прийому.

Тиклопідин – антиагрегантний засіб. Інгібує фосфоліпиди. Гальмує агрегацію і адгезію тромбоцитів (I і II фази агрегації тромбоцитів, викликаних аденозіндифосфорною кислотою), сприяє їх дезагрегації. Ефект починається через 24 – 48 годин після прийому, досягає максимуму на 3 – 6 день і продовжується протягом 4 – 10 днів.

Бета-адреноблокатори широко використовуються при лікуванні нестабільної стенокардії у хворих похилого віку. Терапевтична ефективність

препаратів даної групи при стенокардії зумовлена їх здатністю блокувати вплив симпатичної нервової системи на серце, що приводить до зменшення роботи серця і зниження його потреби в кисні. В результаті блокади бета-адренорецепторів серця зменшуються ЧСС і скорочувальна здатність міокарду, Це приводить до збільшення об'єму і кінцево-діастолічного тиску в лівому шлуночку і зменшення серцевого викиду. При лікуванні ІХС із даної групи препаратів використовують атенолол, метопролол, ацебутолол, надолол, піндолол.

Нітрати відіграють важливу роль при лікуванні стенокардії у хворих похилого віку. Вони є не лише ефективними коронарними вазодилаторами, але і значно зменшують венозне повернення до серця, що зменшує роботу лівого шлуночка. Нітрати утворюють вільний радикал оксиду азоту (NO), який активує гуанілатциклазу і збільшує вміст циклічного гуанідинмонофосфату (ЦГМФ) в клітинах гладеньких м'язів. Останній викликає вазодилатацію, інгібує агрегацію тромбоцитів, зменшує адгезію на ендотелій, сприяє розвитку антикоагулятивного та фібринолітичного ефектів. Розширюють судини, переважно венозні, викликають депонування крові в венозній системі, в результаті чого зменшується перенавантаження і кінцеве діастолічне наповнення лівого шлуночку. Розширюють також великі артерії, внаслідок чого зменшується ЗПСО, тобто постнавантаження. Зменшення перед- і післянавантаження приводить до зменшення потреби міокарду в кисні. Нітрати зменшують опір коронарних артерій і покращують серцевий кровообіг. Розширюють великі епікардіальні відділи коронарних артерій, сприяють підвищенню градієнта тиску в місці атеросклеротичного стенозу коронарних судин, перерозподіляють коронарний кровоток на користь ішемізованих областей. Викликають розслаблення гладеньких м'язів бронхів, жовчних шляхів, стравоходу, шлунку, кишечника, сечового тракту. В геріатричній практиці для лікування стенокардії використовують нітрогліцерин, ізосорбїду динітрат і ізосорбїду-5-мононітрат.

Блокатори кальцієвих каналів є препаратами другого плану при лікуванні стенокардії. Вони призначаються хворим, що не реагують на

лікування нітратами і β -блокаторами для усунення ішемії, а також хворим з супутньою артеріальною гіпертензією. Антиангінальний ефект блокаторів кальцієвих каналів (антагоністів кальцію) зв'язаний як з прямою їх дією на міокард і коронарні судини, так і з впливом на периферичну гемодинаміку. Антагоністи кальцію блокують вхід іонів кальцію в клітину, зменшують перетворення зв'язаної з фосфатами енергії в роботу, знижуючи, таким чином, скоротливість міокарду. Дія цих препаратів на стінку коронарних судин приводить до їх розширення (антиспастичний ефект) і збільшення коронарного кровотоку, завдяки чому покращується забезпечення міокарду киснем при зниженні потреби в ньому. Антагоністи кальцію – похідні дигідропіридину I покоління (ніфедипін, нікардипін, німодипін і т.д.) характеризуються короткою тривалістю дії, небажаною негативною інотропною дією, пригнічуючою дією на атріовентрикулярну провідність, що обмежує їх застосування при лікуванні ІХС у хворих похилого і старечого віку. З цією метою застосовують похідні дигідропіридину тривалої дії (амлодипін), похідні бензотіазепіну (дилтіазем), фенілалкіламіну (верапаміл, фенділін).

При лікуванні ішемічної хвороби серця з метою захисту міокарда від ішемічного пошкодження важливу роль відіграє оптимізація енергетичного обміну міокарда і активізація природних систем внутрішньоклітинної біохімічної адаптації за допомогою **засобів метаболічного спрямування**. В основі дії сучасних цитопротекторів лежить здатність оптимізувати енергообмін ішемізованої клітини, що приводить до зменшення потреби в кисню, необхідному для аеробного окислення. Це досягається блокуванням окислення жирних кислот в мітохондріях, що на альтернативній основі стимулює окислення глюкози (триметазидин, мілдронат) або безпосередньою стимуляцією гліколізу без впливу на окислення жирних кислот (мексикор). Гіпоксія міокарда супроводжується патологічним порушенням внутрішньоклітинного метаболізму – зниженням продукції АТФ, основного енергетичного субстрату молекул, і активізацією процесів вільнорадикального окислення, що приводить до пригнічення більшості ключових ферментативних систем і безпосередньому пошкодженню клітинних структур. Тому

перспективним є використання в комплексній терапії ІХС аналогів субстратів енергетичного обміну – макроергічних сполук (АТФ-Лонг, інозин, адвокард), компонентів циклу трикарбонових кислот (мексикор), дихального ланцюга (цитохром С), засобів корекції білкового обміну – пуринових, піридинових основ, амінокислот та їх похідних (кардонат, аспаркам), модуляторів ІМО-синтеза (кораргін). Широко використовуються препарати з антиоксидантною дією, здатні гальмувати процеси вільнорадикального окислення (тіотриазолін, квірцетин, корвітин). Корекція порушень внутрішньоклітинного метаболізму в ішемізованому міокарді у хворих на ІХС похилого й старечого віку тим більше важлива, що якраз у них уже вичерпані можливості внутрішньоклітинної біохімічної, структурної і функціональної адаптації до ішемії міокарда. З цією метою використовують препарати метаболічної дії – міокардіальні цитопротектори.

Серцева недостатність

Медикаментозна терапія серцевої недостатності у хворих похилого і старечого віку включає лікарські засоби, якими досягається:

- **Інотропна стимуляція серця** (серцеві глікозиди, неглікозидні інотропні стимулятори);
- Розвантаження серця: об'ємне (діуретики); гемодинамічне (вазодилататори і дигідропіридини тривалої дії); нейрогуморальне (інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину, антагоністи альдостерону); міокардіальне (блокатори β -адренорецепторів);
- Покращення метаболізму міокарда.

Серцеві глікозиди виявляють позитивну інотропну дію у пацієнтів з серцевою недостатністю шляхом пригнічення $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -ази на плазматичних мембранах кардіоміоцитів, що порушує трансмембранний транспорт іонів калію і натрію, спричиняє збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію і підсилення скорочення міофібрил. Поряд з цим, серцеві глікозиди збільшують рефрактерний період атріовентрикулярного вузла, а, отже, уповільнюють частоту шлуночкових скорочень при фібриляції передсердь,

знижують симпатичний та підвищують парасимпатичний тонус, зменшують виділення реніну та вазопресину.

Серцеві глікозиди рекомендуються як засіб першого вибору хворим з систолічною дисфункцією серця, при тахісистолічній формі фібриляції передсердь. Призначення серцевих глікозидів хворим з синусовим ритмом показано при середньому та при важкому ступені хронічної серцевої недостатності (III або IV ФК).

В осіб похилого віку збільшується чутливість серця до серцевих глікозидів внаслідок зниження активності $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -ази кардіоміоцитів та вікових електролітних зрушень (зменшення внутрішньоклітинного вмісту K^+ та накопичення Na^+ в клітинах). Поряд із цим змінюється фармакокінетика препаратів, відбувається накопичення їх в крові. Все це підвищує токсичність серцевих глікозидів у пацієнтів старших вікових груп, збільшує частоту побічних ефектів.

Основні прояви глікозидної інтоксикації – порушення серцевого ритму, провідності, поява нудоти, блювота, порушення зору, гіпокаліємія. З метою оптимізації глікозидотерапії в геріатрії, необхідно їх призначати в комплексі з препаратами метаболічної дії та органічними солями калія.

Діуретики призначають хворим ХСН з клінічними проявами затримки рідини (набряковий синдром, ознаки легеневого застою). Втім, незважаючи на позитивну клінічну дію і здатність до об'ємної розгрузки серця, діуретикам притаманні такі негативні якості. Вони активують нейрогормони, що сприяють прогресуванню хронічної серцевої недостатності (насамперед, ренін-ангіотензин-альдостеронову систему) і викликають електролітні порушення. Тому хворим похилого віку ці препарати не слід призначати в якості монотерапії, а поєднувати з інгібіторами АПФ і препаратами калію. При лікуванні ХСН використовують наступні групи діуретиків – петльові (фуросемід, торасемід, кислота етакринова); тіазиди (гідрохлортіазид); калійзберігаючі (антагоністи альдостерону, спіронолактон, верошпірон).

Інгібітори АПФ показані всім хворим з хронічною серцевою недостатністю. Мета їх застосування полягає в блокуванні патологічних

наслідків гіперактивації ренін-ангіотензинової системи, а механізм дії – у пригніченні активації ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) – ключового ферменту даної системи. У результаті зменшується периферична вазоконстрикція, пригнічується активність симпато-адреналової системи, гальмується розвиток гіпертрофії міокарду та кардіосклерозу, зменшуються енерговитрати міокарда, збільшується натрійурез, спостерігається калійзберігаюча та системна вазопротекторна дія. ІАПФ показані хворим з різними ступенями систолічної дисфункції лівого шлуночку, починаючи з безсимптомної і закінчуючи пацієнтам з СН IV класу. ІАПФ можна застосовувати разом з діуретинами, серцевими глікозидами, β -адреноблокаторами. Лікування інгібіторами АПФ треба починати з дуже низьких доз з їх подальшим поступовим підвищенням, якщо кожна доза добре переноситься хворими. Більшість несприятливих ефектів інгібіторів АПФ обумовлена пригніченням ангіотензину II (гіпотензія, погіршення ниркової функції, затримка калію) або потенціюванням кінінів (кашель, набряк Квінке). Абсолютним протипоказанням для інгібіторів АПФ у хворих з хронічною серцевою недостатністю є алергічна реакція на препарати цієї групи, яка спостерігається у 5 – 7% хворих. На даний час повністю доведена ефективність (позитивна дія на симптоми, якість життя, прогноз у хворих з хронічною серцевою недостатністю) наступних інгібіторів АПФ, зареєстрованих в Україні – каптоприлу, еналаприлу, лізиноприлу, раміприлу, периндоприлу, трандолаприлу, фозиноприлу.

Порушення серцевого ритму

Роль вікових змін серця і його регуляції в аритмогенезі полягає а тому, що вони викликаючи ослаблення факторів стабільності серцевого ритму, прискорюють формування функціональної гетерогенності міокарда, його елекрофізіологічної неоднорідності.

Вікові морфо-функціональні зміни міокарда, а також гуморальні і регуляторні зміни сприяють формуванню функціональної гетерогенності міокарда, виникненню зон з уповільненим проведенням імпульсу, призводять до порушення процесів деполяризації в міокарді, і тим самим створюють

передумови для формування електричної неоднорідності міокарда і виникнення аритмій.

Наступаючі з віком зміни, поряд з різними патологічними процесами, в першу чергу захворюваннями серцево-судинної системи, збільшують ризик розвитку життєво небезпечних аритмій і раптової смерті у літніх людей. Підвищення чутливості старіючого серця до різних зовнішніх і внутрішніх впливів, зниження адаптаційних можливостей потребує індивідуального, обґрунтованого підходу до лікування аритмій у літніх людей.

Для лікування порушень серцевого ритму у хворих старших вікових груп використовують 4 класи антиаритмічних препаратів і ряд допоміжних засобів:

Антиаритмічні препарати:

Клас I – блокатори натрієвих каналів (новокаїнамід, мексилетин, лідокаїн, пропафенон).

Клас II – бета-адреноблокатори (пропранолол, атенолол, метопролол, талінолол).

Клас III – блокатори калієвих каналів (кордарон, соталол).

Клас IV – блокатори повільних кальцієвих каналів (верапаміл).

Допоміжні лікувальні засоби, які застосовуються для лікування арит у хворих похилого віку: препарати калію і магнію (аспаркам, панангін та інші); глюкозо-інсулін-калієва суміш; АТФ-лонг, рибоксин, аденозин; вітамін-антиоксиданти; серцеві глікозиди.

Антиаритмічні препарати хворим старшого віку необхідно призначати з урахуванням стану гемодинаміки (частота серцевих скорочень, рівень артеріального тиску) і скоротливої здатності міокарду. При наявності ознак серцевої недостатності протипоказані хінідин, новокаїнамід, бета-адреноблокатори. В таких випадках під контролем гемодинамічних показників можна застосовувати кордарон, етацизин, які мають меншу кардіодепресивну дію.

У хворих знижена толерантність до більшості антиаритмічних препаратів. Тому, лікування ними потрібно починати з менших доз, ніж хворих молодого віку і при хорошій переносимості дозу можна збільшувати.

Для зменшення поліпрагмазії доцільним є призначення препаратів з декількома механізмами тривалої дії.

Так, при поєднанні порушень серцевого ритму з артеріальною гіпертензією показані феноптин, корданум, анаприлін; у хворих з супутньою ішемічною хворобою серця препаратами вибору є бета-адреноблокатори, кордарон; при серцевій недостатності – серцеві глікозиди.

При виборі антиаритмічного препарату для лікування аритмій у хворих похилого і старечого і необхідно враховувати: характер порушення ритму; стан скоротливої здатності міокарду; стан вегетативної регуляції серцево-судинної системи; наявність супутніх захворювань; можливість розвитку побічних ефектів.

Атеросклероз

У виникненні і прогресуванні атеросклерозу провідне місце належить підвищенню в плазмі крові холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїдів низької щільності та зменшення рівня протеїдів високої щільності.

Антиатерогенні (гіполіпідемічні) засоби – це препарати, які знижують патологічно високий рівень в крові атерогенних ліпопротеїдів, і, отже, холестерину загального, холестерину ліпідів низької і дуже низької щільності і тригліцеридів.

До антиатерогенних (гіполіпідемічних) засобів належать:

- Препарати, що перешкоджають утворенню атерогенних ліпопротеїдів (інгібітори ГМГ КоА редуктази (або статини), фібрати, нікотинова кислота і її похідні.

- Препарати, які гальмують всмоктування холестерину в кишечнику (езетиміб).

- Інші препарати, які знижують рівень холестерину і тригліцеридів в сироватці крові (омега-3-тригліцериди, ліпостабіл).

Статини (аторвастатин, симвастатин, ловестатин) є ефективними, безпечними засобами для зниження ЛПНЩ і відносяться до препаратів вибору. Статини інгібують 3-гідрокси-3 метилглутарил коензим-А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу) – фермент, який бере участь у синтезі холестерину,

каталізуючи його найважливіший етап – перетворення ГМГ-КоА в мевалонову кислоту. Статини діють в клітинах печінки. Знижуючи внутрішньоклітинний вміст холестерину, статини активують чутливі до ліпопротеїдів низької щільності рецептори, розташовані на поверхні гепатоцитів. У результаті цього збільшується захоплення клітинами холестерину ліпопротеїдів низької щільності з кровотоку, що приводить до зниження холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької щільності в крові. Вони ефективніші ніж іонообмінні смоли, у відношенні зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності, але трохи поступаються фібратам по спроможності знижувати рівень тригліцеридів і підвищувати холестерин ліпопротеїдів високої щільності. Вплив на рівень тригліцеридів залежить від дози статинів і стає клінічно значимим при використанні високих доз цих препаратів. При лікуванні статинами досягається зниження ліпопротеїдів низької щільності до 55%, ТГ до 30% і підвищення ліпопротеїдів високої щільності до 15%. Доведено, що застосування деяких статинів значно знижує частоту інфаркту міокарда і випадків смерті від ІХС у хворих ІХС з рівнем холестерину плазми 5 ммоль/л або вище. Статини можуть використовуватись в профілактиці ІХС у хворих з гіперхолестеринемією і підвищеним ризиком її виникнення. Тривалий прийом статинів в високих дозах може викликати у хворих похилого віку побічні реакції: міалгії, судоми м'язів, анемію, підвищення рівня трансаміназ в крові.

Фібрати (фенофібрат, ліпантин) – гіполіпідемічні засоби групи похідних фібрової кислоти. Корегують ліпідний обмін за рахунок активації ліпопротеїліпази жирової тканини, гальмують утворення ліпопротеїдів низької щільності ліпопротеїдів низької щільності у печінці, знижуючи таким чином їх рівень, а також рівня тригліцеридів у плазмі крові. Підвищують концентрацію ЛПВЩ, які мають антиатерогенні властивості, у плазмі крові.

Різноплановий позитивний вплив фібратів на ліпідний профіль обумовлений їх дією на процес регуляції основних генів, зв'язаних з ліпідним обміном. Фібрати знижують ризик розвитку серцево-судинних захворювань. В процесі тривалої терапії значно зменшується екстраваскулярні накопичення холестерину (ксантоми). Мають антиагрегатні властивості, пригнічують

агрегацію тромбоцитів, знижують рівень фібриногену в крові, покращують реологічні властивості крові [1, 6, 57, 67, 77].

2. Фармакотерапія захворювань центральної нервової системи

Старіння організму супроводжується суттєвими змінами нейромедіатор систем та нейрометаболічних процесів центральної нервової системи.

При старінні в значній мірі послаблюється катехоламінергічна та холінергічна нейромедіація, що обумовлено віковими змінами в усіх ланках синаптичної регуляції – послабленням біосинтезу і зниженням виділення медіатора, зменшенням кількості постсинагітичних рецепторів і дефектами в реалізації рецепторно-ефекторних реакцій. Все це змінює реакцію на лікарські засоби і обумовлює особливості застосування психотропних лікарських засобів у хворих похилого та старечого віку.

Хворі похилого віку складають групу високого ризику побічних реакцій при прийомі нейролептиків – розвиток екстрапірамідних розладів, артеріальна гіпотензія, порушення терморегуляції. Тому призначення нейролептиків хворим віком понад 70 років повинно проводитися з обережністю.

Анксиолітики (транквілізатори) – лікарські засоби, які використовуються для лікування невротичних і тривожних розладів, нервової напруги при соматичних захворюваннях, розладах сну тощо. Анксиолітики зменшують вираженість тривоги, страху та емоційної напруги, проявляють седативну, міорелаксуючу, протисудомну, снодійну та вегетостабілізуючу дію. Дія анксиолітиків виявляється за рахунок зменшення збудливості підкіркових областей головного мозку (лімбічна система, таламус, гіпоталамус), відповідальних за здійснення емоційних реакцій, а також пригнічення полісинаптичних спінальних рефлексів. Застосування анксиолітиків може привести до розвитку привикання і формуванню психічної залежності. У хворих літнього віку рекомендується їх використовувати в мінімальних дозах, короткими курсами, для полегшення симптомів сильно дезадаптуючої тривоги, не застосовувати для лікування нетривалих нетяжких тривожних станів. Припиняти терапію потрібно поступово. В геріатричній клініці застосовують похідні діазепіну, агоністи серотонінових рецепторів тощо.

Ноотропи широко використовуються в комплексній терапії хворих похилого віку з метою нейро- і геропротекції. В основі дії ноотропів на ЦНС лежать два основних ефекти – нейропротекторний і вплив на інтелектуально-мнестичні функції. Ноотропи позитивно впливають на різні ланки функціонально-метаболічних процесів в ЦНС та кровозабезпечення мозку: стимулюють процеси біосинтезу білкових структур в різних відділах центральної нервової системи; покращують енергозабезпечення, тканьове дихання, накопиченню макроенергічних сполук; пригнічують вільно-радикальні процеси, нормалізують баланс нейромедіаторів; покращують кровопостачання мозку шляхом захисної дії на судинну стінку, гальмування реакції тромбоутворення тощо.

Ноотропи мають широкий спектр фармакологічної дії: мнестичну, психостимулюючу, антидепресивну, антиастенічну, адаптогенну, що обумовлено особливостями їх хімічної структури і в більшій чи меншій мірі притаманне окремим препаратам даної групи [7, 10, 22, 73].

3. Фармакотерапія захворювань кістково-м'язової системи

Фармакотерапія захворювань кістково-м'язової системи у хворих старших вікових груп повинна проводитись з урахуванням структурних та функціональних особливостей опірно-рухового апарату та кісткової тканини в старіючому організмі. З віком поширюється остеопороз – метаболічне захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітекtonіки кістки з наступним підвищенням крихкості та збільшенням ризику переломів.

Для лікування остеопорозу використовують засоби, що зменшують резорбцію кісткової тканини (кальцитонік, препарати кальцію, вітамін D) та стимулюють формування кісткової тканини (анаболічні стероїди, паратиреїдний гормон).

Широко розповсюджений серед людей літнього віку остеохондроз хребта. При нейро-рефлекторних та нейродистрофічних проявах остеохондрозу хребта з різко вираженим больовим синдромом застосовуються анальгетики (анальгін, баралгін) та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

Головним механізмом дії **НПЗП** є пригнічення синтезу простагландинів, обумовлене інгібуванням ферменту циклооксигенази (ЦОГ) – основного ферменту метаболізму арахідонової кислоти. Нестероїдні протизапальні засоби відіграють головну роль як у патогенетичній, так і в симптоматичній терапії захворювань опірно-рухового апарату у хворих похилого віку. З метою поліпшення метаболізму хрящової та нервової тканини використовують неспецифічні стимулятори – комплексні вітамінні препарати (декамевіт, квадевіт, вітаміни групи В). Терапія остеоартрозу спрямована на стимуляцію процесів репарації хрящової кісткової тканини, зниження активності ферментів і медіаторів, що руйнують хрящ, а також активації імунологічної реактивності. Для лікування больового синдрому при остеоартрозі використовують ацетамінофен та нестероїдні протизапальні засоби – диклофенак, ібупрофен, німесулід, кетеролак.

Диклофенак, похідне фенілуksусної кислоти, має виражену протизапальну, антипіретичну та анальгетичну активність. Фармакологічні властивості диклофенаку обумовлені гальмуванням біосинтезу простагландинів в результаті інгібування ферменту простагландинсинтетази. Крім того, диклофенак пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану АТФ та колагеном. Використовується при лікуванні захворювань опірно-рухового апарату – остеохондрозу, остеоартриту, анкілозуючого спондиліту, ревматоїдного артрити, больового синдрому з локалізацією в хребті. У пацієнтів похилого віку при призначенні препарату можуть розвиватися побічні реакції з боку органів травлення (диспептичні явища, болі в шлунку, шлунково-кишкові кровотечі та перфорації, гіперглікемія, підвищення АТ), що вимагає обережності при його використанні у хворих даної пікової групи.

Ібупрофен похідне фенілпропінової кислоти. Має протизапальну, анальгезуючу та антипіретичну дію, що обумовлено зниженням синтезу простагландинів в тканинах шляхом пригнічення активності ферменту циклооксигенази (ЦОГ), зокрема, ізоферменту ЦОГ-1, в той час як блокування активності ЦОГ-2 викликає побічні дії препарату на слизову оболонку шлунку та агрегацію тромбоцитів. Застосовується при больовому синдромі в кістках,

суглобах, м'язах, попереко-крижовому відділі. При призначенні хворим похилого віку необхідно враховувати супутні захворювання, що можуть підвищити ризик розвитку побічних реакцій – диспептичні явища, шлунково-кишкові кровотечі та перфузії, бронхоспазм, порушення функції печінки та нирок.

Німесулід, нестероїдний протизапальний засіб групи металсульфаніламідів, має протизапальну, обезболюючу та антипіретичну дію. Терапевтичний ефект препарату обумовлений інгібуванням циклооксигенази. Препарат виявляє високу селективну дію на ЦОГ-2, в результаті чого не порушується синтез простагландинів з цитопротекторним ефектом в слизовій оболонці шлунку, що знижує ризик побічних ефектів з боку ШКТ. Шляхом інгібування колагенази і металопротеази, препарат перешкоджає деградації хрящової тканини. Зменшує вираженість болі і збільшує рухливість в уражених суглобах. Уповільнює прогресування остеоартриту. Препарат використовується для лікування остеоартриту з гострим больовим синдромом у хворих похилого віку.

Кеторолак – нестероїдний протизапальний засіб з вираженою анальгезуючою дією. Кеторолак впливає на циклооксигеназний шлях обміну арахідонової кислоти, інгібує біосинтез простагландинів, медіатору болі і запалення. Гальмує агрегацію тромбоцитів і може збільшувати час кровотеч. Має слабо виражену антихолінергічну і β-адреноблокуючу активність. Кеторолак показаний для короткочасного застосування при помірному та сильно вираженому больовому синдромі. Більш тривалий прийом може привести до розвитку ПР: диспепсія, пептична виразка шлунку, шлунково-кишкові кровотечі, виразка шлунку та кишковника, ниркова недостатність, гепатотоксична дія, тромбоцетопенія, анемія. При призначенні хворим похилого віку доза препарату не повинна перевищувати 1/2 дози для дорослих.

Для лікування підвищеного тону м'язів, спазмів і контрактур м'язів, що супроводжують захворювання опірно-рухового апарату (спондиліоз, спондилоартроз, попереково-крязховий остеопороз) в геріатрії застосовуються **міорелаксанти**.

Толперизон – міорелаксант центральної дії, відноситься до групи амінокислот. Має широкий спектр лікувальної дії, знижує підвищений тонус м'язів, ригідність м'язів, покращує активну рухомість. Покращує периферійний кровообіг завдяки судинорозширювальній дії. При перевищенні дози у хворих похилого віку можливі слабкість, головний біль, артеріальна гіпотензія, шкірні висипи [9, 10, 22, 30].

4. Фармакотерапія захворювань респіраторної системи

В процесі старіння відбуваються суттєві анатомо-морфологічні та регуляторні зміни в дихальній системі – в трахеї, в легенях і бронхах.

До цих змін відносяться погіршення бронхіальної прохідності, порушення дренажної функції лігень, атрофія лімфоїдної загальної і місцевої імунологічної реактивності, обмеження рухливості грудної клітки, зниження еластичності легеневої тканини, нерівномірність вентиляції легень, зменшення васкуляризації легень, артеріальна гіпоксія і гіперкапнія, порушення судинної реактивності в малому колі кровообігу, порушення забезпечення тканин киснем.

Вікові зміни системи дихання сприяють розвитку хронічних обструктивних та запальних захворювань легень та бронхів у людей похилого та старечого віку. При хронічних обструктивних захворюваннях легень у патологічний процес залучаються термінальні бронхи та респіраторні відділи легень з розвитком перибронхіального фіброзу, емфіземи, бронхообструктивного синдрому та порушення легеневої вентиляції, що прогресує у хворих літнього віку. Порушення прохідності бронхів при ХОЗЛ обумовлений двома важливими складниками: спазмом непосмугованих м'язів (у тому числі під впливом підвищеного тону п. vagus або недостатньої β -адренорецепції стінки бронхів) і запальним набряком.

Запальний процес при ХОЗЛ уражає всі структури стінки бронха: епітеліальний покрив, базальну мембрану, бронхоасоційовані лімфоїдні вузлики, ендотелій судин, гладенькі міоцити бронхів.

Частота хронічних захворювань легень і бронхів зростає з віком, починаючи з п'ятого десятиліття. Найбільш часто люди похилого та старечого

віку хворіють хронічним бронхітом, пневмоніями, бронхіальною астмою, емфіземою легень.

Для лікування хвороб органів дихання в геріатрії використовують ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп, спрямованих на покращення бронхіальної провідності, ліквідацію запального процесу в легенях і бронхах, боротьбу з гіпоксією (α -адренолітики, М-холіноблокатори, ксантини, антибіотики, муколітичні та інші).

Основні лікарські засоби, що використовуються для лікування неспецифічних захворювань системи дихання та особливості їх застосування в похилому та старечому віці наведені в таблиці 12.

Таблиця 12

Лікарські засоби для лікування неспецифічних захворювань легень в похилому та старечому віці

Лікарський засіб	Особливості застосування
<p>Антибіотики (ампіцилін, цефтриаксон, азитроміцин, кліндаміцин)</p> <p>Бронходилататори: а) симпатоміметичні (беротек, беродуал)</p> <p>б) холінолітичні (теофілін, солбутамол)</p>	<p>Врахування чутливості до антибіотиків і попередньої терапії. Поєднання з вітамінами групи В. Раннє підключення протигрибкових антибіотиків.</p> <p>По можливості обмеження антибіотиків широкого спектру.</p> <p>Застосування препаратів тривалої дії.</p> <p>У зв'язку з частими побічними реакціями адреналіну і ефедрину доцільно застосовувати бета-адреностимулятори в невеликих дозах.</p> <p>Можуть викликати затримку мокротиння, порушення сечовиділення, атонію кишок, підвищення внутрішньоочного тиску, тому</p>

<p>в) міотропні (еуфілін, амінофілін)</p>	<p>призначають частіше в складі комбінованих препаратів в малих дозах.</p> <p>Еуфілін краще вводити внутрішньовенно крапельно через небезпеку погіршення коронарного кровообігу, гіпотензії, екстрасистолії.</p>
<p>Кортикостероїди</p>	<p>Зниження дози, поєднання з анаболічними стероїдами, препаратами калію, аскорбінової кислоти під контролем артеріального тиску, рівня цукру в крові.</p>
<p>Імуностимулятори</p>	<p>Доцільно широке застосування.</p>
<p>Муолітичні засоби (ацетилцистеїн, амброксол, бромгексин)</p>	<p>Поєднувати з бронходилататорами, десенсибілізуючими засобами.</p> <p>Протипоказані при кровохарканні.</p>
<p>Протикашльові засоби (глаucin, глаувент)</p>	<p>У зв'язку зі зниженням кашльового рефлексу, можливе пригнічення дихального центру, погіршенням виділення мокротиння застосовувати з обережністю, поєднувати з відхаркувальними засобами.</p>

Раціональне використання лікарських засобів з урахуванням їх взаємодії за умов вікової поліморбідності забезпечує ефективність і безпечність медикаментозної терапії захворювань органів дихання у людей похилого та старечого віку [5, 6, 10, 22, 26].

5. Фармакотерапія захворювань органів травлення

Хвороби органів травлення (стравоходу, шлунку, кишковика, печінки, підшлункової залози) широко поширені серед людей похилого та старечого віку. Серед захворювання стравоходу у літніх людей найбільш частим є грижа ставохідного отвору діафрагми та рефлюкс-езофагіт. Формуванню грижі в похилому віці сприяють такі фактори як зниження еластичності тканин і тонусу мускулатури, підвищення внутрішньочеревного тиску внаслідок закрєпів, збільшення газоутворення в кишечнику тощо. При цьому порушується механізм замикання кардії, що створює умови для розвитку рефлюкс-езофагіту – катарального, ерозивного, виразкового.

Значна частота захворювань шлунку (хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунку) у людей літнього віку обумовлена як прогресуючими атрофічними змінами епітелію слизової оболонки шлунку, так і віковим зниженням можливостей захисних механізмів та місцевого імунітету.

Вікові структурні зміни підшлункової залози та зниження її секреторної функції зумовлюють розвиток хронічного панкреатиту в старості.

У людей старших вікових груп хронічний гепатит та цироз печінки, як правило не супроводжуються вираженими змінами паренхіми печінки, тому мають латентний перебіг, що ускладнює діагностику та лікування цих захворювань.

Для лікування захворювань органів травлення в геріатричній клініці використовують антацидні, противиразкові, спазмолітичні, антихолінергічні, антидіарейні, послаблюючі, гепатотропні, ферментні лікарські засоби.

До **антацидних та противиразкових засобів** відносяться ранітидин, омепразол, фосфалюгель.

Ранітидин – антисекреторний засіб, антагоніст H_2 -гістамінових рецепторів. Пригнічує базальну та стимульовану секрецію соляної кислоти, знижує активність пепсину, підсилює захисні механізми слизової оболонки шлунку і сприяє заживленню її пошкоджень, викликаних дією кислоти, шляхом зменшення шлункової секреції та збільшення утворення шлункового слизу, стимуляції секреції йонів гідрокарбоназ слизовою оболонкою шлунку,

ендогенного синтезу в ній простагландинів і стимуляції процесів регенерації. Застосовують для лікування пептичної виразки шлунку та дванадцятипалої кишки, гастропатій, гіперсекреції шлункового соку, рефлюкс-езофагіту у хворих літнього віку.

Омепразол – інгібітор $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ -аза (протонної помпи) паріетальних клітин. Пригнічує заключну фазу секреції соляної кислоти в паріетальних клітинах слизової оболонки шлунку, гальмує як базальну, так і стимульовану пентагастрином секрецію. Застосовується в геріатрії для лікування виразки шлунку та дванадцятипалої кишки, гастроезофагальної рефлюксної хвороби, а також ерадикації *Helicobacter pylori* в складі комбінованої терапії з антибіотиками у пацієнтів з пептичною виразкою.

Фосфалюгель збалансований гель алюмінію фосфату, сорбітолу, агар-агару та пектину.

Фосфолюгель не зв'язує харчові фосфати, не спричиняє порушення фосфорно-кальцієвого обміну, остеопороз і остеомаліцію. Використовується як в якості монотерапії, так і в комплексній терапії гострого та хронічного гастриту, виразки шлунку та дванадцятипалої кишки, грижі стравохідного отвору діафрагми, рефлюкс-езофагіту у хворих похилого та старечого віку.

Група **спазмолітичних, антихолінергічних препаратів** включає метоклопромід, домперидол, дротаверин.

Метоклопромід – специфічний блокатор допамінових і серотонінових рецепторів, пригнічує хеморецептори тригерної зони стволу мозку, послаблює чутливість вісцеральних нервів, що передають імпульси від пілоруса та дванадцятипалої кишки до рвотного центру. Підвищує тонус шлунку та кишкового, стимулює перистальтику кишкового. Проявляє виражену протирвотну дію, нормалізує виділення жовчі, прискорює випорожнення шлунку та тонкого кишкового. Побічні ефекти пов'язані головним чином з екстрапірамідними симптомами, в основі яких лежать механізми блокуючої дії на допамінові рецептори ЦНС, що необхідно враховувати при призначенні препарату хворим похилого та старечого віку. Використовується при

порушенні моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, тошноті, рвоті, гастроєзофагальному рефлюксі, функціональній диспепсії.

Домперидол антагоніст дофаміну, практично не проникає через ГЕБ. Збільшує тривалість перистальтичних скорочень антрального відділу шлунку та дванадцятипалої кишки, прискорює спорожнення шлунку, підвищує тонус сфінктеру стравохода. Не впливає на шлункову секрецію. Протиблювотна дія препарату зумовлена поєднанням периферичної (гастрокінетичної) дії та антагонізму до рецепторів дофаміну в тригерній зоні хеморецепторів. Застосовується в геріатрії для лікування хворих з уповільненим спорожненням шлунку, шлунково-стравохідним рефлюксом, езофагітом. Особливості фармакокінетики препарату (низька біодоступність ~ 15% та високий ступінь зв'язування з білками плазми крові ~ 95%) обумовлюють доцільність призначення хворим похилого віку в мінімальних дозах.

Дротаверин – міотропний спазмолітик. За хімічною структурою та якостями близький до папаверину, але значно переважає його за силою та тривалістю спазмолітичної дії. Застосовується при жовчній коліці, гіперкінетичній дискінезії жовчного міхура та жовчних протоків, холециститі, пілороспазмі, кишковій та печінковій коліці у хворих похилого та старечого віку.

Послаблювальні лікарські засоби використовуються в геріатричній клініці для усунення закрепу та при утрудненні дефекації при геморої використовуються переважно послаблювальні ЛЗ, що діють на моторику товстого кишечника – препарати рослинного походження, що містять антраглікозиди (листя сени, кора крушини, корінь ревеню) та синтетичні засоби (лактолоза, бісакодил, гуталакс).

Антидіарейні засоби використовують для лікування проносу у хворих літнього віку застосовують неспецифічні засоби – в'яжучі, обволікаючі, абсорбуючі. Це переважно рослинні засоби – настої та відвари трави звіробою, плоди чорниці, плоди черемхи, кореневище перстачу, а також крохмаль, вугілля активоване. Із синтетичних препаратів широкр застосовується лоперамід.

Лоперамід – протидіарейний засіб. Зв'язується опіатними рецепторами в стінці кишкового, внаслідок чого пригнічується вивільнення ацетилхоліну і простагландинів і, таким чином, зменшується час проходження вмісту по кишковоки і здатність стінки кишкового до абсорбції рідини. Препарат підвищує тонус анального сфінктера, сприяючи зменшенню неутримання калових мас та позовів до дефекації. Використовується для лікування гострої та хронічної діареї у хворих літнього віку.

При захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів в геріатричній практиці широко застосовуються алохол, хофітол, гепабене, есенціале, гептрал.

Алохол – комбінований препарат, до складу якого входить жовч (корів або свиней), екстракти часнику та кропиви, активоване вугілля. Алохол викликає помірний холеретичний ефект. Підвищує осмотичний градієнт між жовчю і кров'ю, що обумовлює осмотичну фільтрацію жовчних кислот, збільшує протікання жовчі по жовчним шляхам, чим попереджує поширення висхідної інфекції і знижує інтенсивність запального процесу. Зменшує випадання холестерину в осад з наступним утворенням каменів. Рефлекторно активує секреторну і моторну діяльність травного тракту, зменшує метеоризм, має послаблюючу дію. Використовується для лікування хронічного холециститу, холангіту у хворих похилого та старечого віку.

Хофітол, холасас – засіби рослинного походження. Препарати мають жовчогінну, сечогінну та гепатопротекторну дію. Застосовуються для лікування дискінезії жовчних шляхів, холециститу, хронічного гепатиту у хворих похилого та старечого віку.

Силімарин – рослинний препарат, має гепатопротекторну і антиоксидантну дію. Стимулює синтез білків і фосфоліпідів в пошкоджених клітинах печінки, нормалізує ліпідний обмін, стабілізує клітинні мембрани, зв'язує вільні радикали (антиоксидантна дія), захищає клітини від шкідливих чинників і сприяє їх відновленню. Завдяки цьому уповільнюється розвиток фіброзу та стеатозу печінки. В результаті стимуляції синтезу структурних і функціональних білків (ферментів) покращується відновлювальна здатність і прискорюється регенерація клітин печінки. Застосовується для підтримуючої

терапії у пацієнтів похилого віку з хронічними захворюваннями печінки та цирозом печінки.

Есенціале містить есенціальні фосфоліпіди – дигліцеридні ефіри холінфосфорної кислоти природного походження. Фосфоліпіди є основною частиною всіх клітинних мембран і органел, вони відіграють значну роль в клітинному метаболізмі, процесах детоксикації та регенерації клітин. Введення фосфоліпідів в складі препарату сприяє активації регенерації клітинних мембран гепатоцитів. Препарат нормалізує функцію печінки і активність ферментів шляхом прямої дії на структуру мембран, нормалізує енергетичний потенціал печінки, сприяє регенерації гепатоцитів, підвищує метаболізм нейтральних жирів і холестерину, стабілізує жовч. Використовується для лікування хронічного гепатиту, цирозу печінки, гострого гепатиту в стадії реабілітації, порушеннях функції печінки при інших захворюваннях у хворих похилого віку.

Для лікування **захворювань підшлункової залози** в геріатрії застосовують препарати ферментів – панкреатин, фестал, креон.

До складу панкреатину входять високоактивні природні ферменти підшлункової залози: ліпаза, амілаза і протеаза. Ферменти є природними компонентами, що покращують процеси травлення в кишковоки. Використовуються при недостатності зовнішньої секреторної функції підшлункової залози: при хронічному панкреатиті, підгострому панкреатиті, пухлинах підшлункової залози та інших захворюваннях, що супроводжуються екзокринною недостатністю підшлункової залози у хворих похилого віку.

Фестал – комбінований препарат, що містить ферменти – амілазу, ліпазу, протеазу, а також стимулює виділення власних ферментів підшлункової залози, шлунку і тонкого кишківника. Препарат сприяє перетравленню білків, жирів і вуглеводів, розчепленню рослинної клітчатки, покращує всмоктування жирів і жиророзчинних вітамінів, покращує стан шлунково-кишкового тракту, нормалізує процес травлення. Використовується для лікування зовнішньо-секреторної недостатності підшлункової залози, кишківника, печінки у хворих літнього віку.

Креон – препарат з панкреатичних ферментів. Креон нормалізує процес травлення, покращує функціональний стан кишкового тракту. Застосовується в геріатрії для лікування зовнішньо-секреторної недостатності підшлункової залози, обумовленої хронічним панкреатитом, холециститом, цирозом печінки та іншими факторами [2, 6, 10, 22, 53].

РОЗДІЛ V

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПОРТРЕТ МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ

В зв'язку з тим, що у осіб похилого і старечого віку порушуються головні ланки метаболізму в організмі перспективним вважається застосування метаболітних і метаболітотропних препаратів в якості профілактичних та лікувальних засобів супроводження при найбільш поширених захворюваннях та під впливом екстремальних факторів. Основними властивостями метаболітних препаратів є ті, які визначають можливість попередження виникнення оборотних і необоротних порушень метаболізму життєво важливих органів, а в деяких випадках здатність зменшити вираженість проявів. Можна виділити, в зв'язку з вищевикладеним, наявність у препаратів профілактичного або лікувального ефекту [3, 9, 37, 38]. Іноді дію медикаментів на метаболізм можна вважати первинною. У такому разі зміни обміну речовин передують зрушенням функціональних показників. Так здійснюється первинна фармакологічна реакція при введенні триметазидину. У більшості метаболітних препаратів є лише незначний інтервал між констатацією коливань метаболізму і зміною функції міокарда, печінки, нервової системи. Таким чином, метаболітні препарати, впливаючи на вищевказані органи і системи, можуть мати кардіо-, нейро- і гепатотропні ефекти. У одних метаболітних препаратів протекторна дія щодо життєво важливих систем і органів проявляється в рівній мірі, у інших переважає вплив на один субстрат. Деякі метаболітні препарати широкого спектру можуть впливати на імунну систему і кровотворення.

Поняття «**метаболічна терапія**» або «метаболічна корекція» в широкому сенсі включає спрямовані впливи на обмін речовин в клітинах і тканинах природними медіаторами нервової і гуморальної регуляції метаболізму, самими метаболітами і їх аналогами. У плані раціональної класифікації лікарських засобів цього типу дії заслуговує на увагу їх підрозділ на засоби регуляції метаболізму, що реалізують свій ефект через посередників, і препарати, ідентичні, або близькі за структурою до біосубстратів – постійних учасників обміну речовин. Остання група засобів, які впливають на енергетичний і

пластичний обмін в мембранних структурах, цитоплазмі і органелах клітини на молекулярному рівні, і може бути позначена як метаболіти і їх аналоги. До них відносяться продукти метаболізму, що є субстратами енергетичного обміну і синтезу структурних елементів клітини або регуляторами цих процесів. Під метаболітами розуміють проміжні продукти обміну речовин і кофактори ферментів. Кінцеві продукти обміну речовин і ензими, що каталізують реакції, в суворому, розумінні не належать до цієї категорії лікарських засобів.

Основні аспекти використання метаболітотропних препаратів в медицині

Розрізняють три основних напрямки застосування метаболітів в лікувальній практиці:

- замісна терапія (введення біосубстратів при їх дефіциті);
- регуляція (стимуляція, гальмування) метаболізму, в тому числі при спадкових порушеннях обміну речовин (галактоземія, фенілкетонурія та ін.);
- застосування метаболітів для виборчої доставки активного компонента препарату (кондукторна функція), модифікування його фармакокінетики або зниження токсичності.

Замісна терапія забезпечує поповнення нестачі метаболітів, необхідних для енергетичного і пластичного обміну клітини, хоча багато метаболітних сполук не стали препаратами. Зокрема, при порушеннях біоенергетики міокарда в останні 10 – 15 років виявлено позитивний ефект субстратів гліколізу (фруктозо-1,6-дифосфату, фосфоенолпірувату, гексозофосфату і ін.), циклу трикарбонових кислот (сукцінату, малату, альфа-кетоглутарату), креатинфосфату, глутамінової та аспарагінової амінокислот і інших препаратів типу метаболітів. В метаболічній терапії досить широко застосовуються такі амінокислоти як метіонін, цистеїн, продукт його перетворення таурин, аргінін, лізин, гліцин, триптофан, гістидин, а також глутамінова і аспарагінова амінокислоти, гамма-аміномасляна кислота. Гідролізати і суміші амінокислот знайшли застосування в складі розчинів для парентерального харчування. Для біосинтезу білка використовуються тільки L-амінокислоти. Правообертальні ізомери амінокислот в переважній більшості своїй біологічно інертні, і в силу

різких відмінностей стереоструктури не можуть включатися в обмінні процеси. Є відомості про ефективність в експериментах препаратів DL-амінокислот, наприклад, Суфану, що володіє кардіотонічною активністю, містить DL-тріптофан. Для синтезу нуклеїнових кислот і скорочувальних білків міокарда відомі спроби використання в якості пластичного матеріалу пуринових і піримідинових основ, попередників і стимуляторів синтезу нуклеїнових кислот (фолієва кислота, ціанокобаламін) і засобів енергозабезпечення синтезу (АТФ, КФ). Визначену групу засобів замісної терапії, яку складають кофактори ферментів. Коферменти представляють собою низькомолекулярні органічні сполуки, що як правило, включають гетероатоми і систему π -зв'язків. Виділяють умовно дві основні функції коферментів:

- каталіз перетворень субстрату специфічним ферментним білком, з негайною регенерацією коферменту (ФАД, ФМН, тімідинфосфат і ін.) або участю його в ролі коферменту (НАДФ, НАД і ін.) з наступною регенерацією коферменту іншим ферментом в сполученій реакції;

- активацію субстрату з утворенням реакційно-здатної сполуки типу ацетил-коферменту-А і перенесення його до іншої ферментної системи з регенерацією коферменту.

За хімічною структурою коферменти поділяються на три основні групи:

- коферменти гетероциклического ряду (тетрагідрофолієва кислота, нуклеозидфосфати і їх похідні НАД, НАДФ, ФАД, ФМН, Ко-А та ін.);
- коферменти ароматичної структури – убіхінон;
- коферменти аліфатичного ряду – ліпоєва кислота, глутатіон і ін.

При ряді захворювань спостерігається виражене локальне – зниження рівня коферментів, в зв'язку з чим дискутують, чи правомірні спроби застосування з лікувальною метою таких коферментів, як фолієва кислота, кокарбоксілаза, ціанокобаламін, ліпоєва кислота і ін.

Огляд сучасних метаболіотропних препаратів

Метаболічні препарати займають сьогодні значне місце в загальній клінічній практиці. Більшість з них є малотоксичними сполуками, що дозволяє проводити лікування, варіюючи дози в широкому діапазоні і забезпечуючи

зазвичай одночасний вплив на різні системи організму. Єдиної класифікації метаболічних препаратів до теперішнього часу немає. Разом з тим, вся кількість лікарських засобів, що використовуються в експериментальній і клінічній фармакології, доцільно розділити на наступні групи, хоча поділ є умовним, один і той же препарат може належати до різних груп [28].

Препарати метаболічного типу дії

Субстрати енергетичного обміну

Макроергічні сполуки і їх компоненти: АТФ, АТФ лонг, аденозин, інозин (рибоксин), креатинфосфат (НЕОТОН) і ін.

Метаболіти гліколізу і пентозофосфатного циклу: гліцеральальдегід-3-фосфат, фруктозо- 1.6-дифосфат, гексозофосфат, фосфоенолпіруват і ін.

Субстрати циклу трикарбонних кислот

Бурштинова кислота і її похідні.

Піровиноградна кислота і її похідні

Яблучна кислота і її похідні

Лимонна кислота і її похідні

Альфа-кетоглутарової і фумарова кислоти.

Ферменти енергетичного обміну

Нікотинамід

Нікотінаміддинуклеотід (експеримент).

Компоненти дихального ланцюга

Рибофлавін

Нікотинамід

Цитохром С

Убіхінон (коензим Q).

Субстрати і модулятори ліпідного обміну

Субстрати обміну ліпідів: фосфоліпіди, лецитин (ліпін).

Модулятори ліпідного обміну: карнітин та його препарати, омега-3-поліненасичені жирні кислоти.

Засоби корекції білкового обміну

Пуринові і піримідинові основи і їх похідні (метилурацил, фолієва і оротова кислоти, калію оротат, Магнерот, нуклеїнат натрію, інозин).

Амінокислоти і препарати, що їх містять: аспаркам, метіонін, ацетилцистеїн, таурин, триптофан, аргінін, гліцин, ГАМК, L-лізин.

Дипептиди і інші амінокислоти та їх похідні: карнозин.

Метаболітотропні засоби – препарати, що переважно впливають на обмінні процеси (триметазидин, ранолазин, мельдоній, тіотриазолін, сполуки бурштинової кислоти-мексидол, мексикор, цитофлавін; а також цитиколін, кверцетин).

Аденілові нуклеотиди – високоенергетичні сполуки, які виконують роль переносників фосфорильних груп АТФ, що необхідна для різних реакцій, в тому числі синтезу білків і нуклеїнових кислот, служить джерелом енергії при скороченні м'язових волокон, а також забезпечує роботу трансмембранних насосів. Роботи останніх років підтвердили лікувальну ефективність АТФ і пояснюють її дію безпосереднім впливом АТФ на аденозинові або пуринергічні рецептори – пуринові рецептори. АТФ бере участь в процесах нейрональної і нервово-м'язової передачі імпульсу, виконуючи роль модулятора синаптичної передачі. Медіаторна функція АТФ детально розглянута в ряді фундаментальних оглядів останніх років. Негативний міотропний і хронотропний ефекти аденозину і стимуляція глікогенолізу в міокарді – основні чинники, що забезпечують захист міокарда. Одним з перших в клінічну практику було впроваджено препарат аденілових нуклеотидів – натрію аденозинтрифосфат (АТФ). АТФ бере участь в синтезі білків і нуклеїнових кислот, служить джерелом енергії при скороченні м'язових, в т.ч. міокардіальних волокон, бере участь в процесах нейрональної і нервово-м'язової передачі імпульсу, виконуючи роль модулятора синаптичної передачі. Є також дані про стимуляцію аденозином синтезу простагландинів з подальшою вазодилатуючою дією, зокрема на коронарні судини. АТФ-лонг – оригінальний препарат, який є координаційною сполукою. За своєю хімічною структурою він не має аналогів в світі і захищений патентами України і

Російської Федерації. Препарат був отриманий шляхом спрямованого синтезу. Компоненти, що входять до його складу макроергічний фосфат, іон магнію, амінокислота гістидин і іони калію скоординовані так, що молекула легко вбудовується в різні ланки метаболічних процесів і має спорідненість до рецепторів мембран клітин. Саме цим визначається різноманітна фармакологічна дія АТФ-лонг [7,22].

АТФ-лонг володіє наступними фармакологічними ефектами:

- кардіопротекція в умовах ішемії та робочої гіпоксії;
- підвищення енергетичних ресурсів клітин, в т.ч. м'язів і міокарда;
- пригнічення інтенсивності оксидативного стресу;
- підвищення активності іонтранспортних систем, Na^+ , K^+ -АТФ-ази та Ca_2^+ -АТФ-ази, підвищення кальцій-зв'язуючого потенціалу мембрани;
- нормалізація рівня калію і магнію в міокарді;
- поліпшення показників центральної та периферичної гемодинаміки, коронарного кровотоку;
- оптимізація функціонального стану лівого шлуночка в умовах ішемії, зниження потреб в споживанні кисню міокардом;
- створення умов для відновлення синусового ритму у хворих з мерехтинням і трипотінням передсердь, усунування пароксизмальної надшлуночкової тахікардії, зменшення числа ектопічних комплексів (передсердні та шлуночкові екстрасистоли) [16, 38].

Застосування високих доз АТФ при курсовому застосуванні терміном від 14 днів до 12 тижнів не тільки ефективно, але й безпечно. Терапевтичний ефект прийому харчових домішок АТФ розвивається не в результаті підвищення рівня АТФ в крові за рахунок зовнішнього джерела, а через включення і прогресивного наростання синтезу ендogenous АТФ як відповіді на біохімічні сигнали з рецепторів зовнішньої поверхні мембрани клітин. Такий сигнальний механізм стимуляції синтезу ендogenous АТФ носить полімодальний характер і, теоретично, може включати: 1) відому в науковій літературі «gut-muscle axis» (кишечник – скелетні м'язи) – концепцію, при якій процеси, що відбуваються в кишечнику, нейрогуморальним шляхом активують / гальмують тканинні

метаболічні процеси, включаючи енергетичні, в м'язових волокнах; 2) активацію метаболітами АТФ пуринергічних рецепторів на мембрані м'язових клітин, збільшення при курсовому прийомі АТФ внутрішньоклітинних процесів синтезу нуклеотидів, прискорення анаболічних реакцій. Реалізація даних пускових механізмів відбувається тільки в умовах інтенсивного фізичного навантаження з усіма супутніми їй фізіологічними і біохімічними змінами (гіпоксія, сенсibiliзація ряду рецепторних процесів і т.д.). Універсальний характер ергогенної дії АТФ став базисом для створення комбінованих форм АТФ з іншими фармаконутрієнтами, такими як бета-гідрокси-бета-метилбутират (НМВ) і його вільною кислотною формаю (НМВ-ФА), лейцин, ізолейцин і валін 2 : 1 : 1 (ВСАА), L-карнітин) та включення до складу сумішей з електролітами для посилення ергогенних властивостей (синергізм) і розширення спектру фармакологічної активності [7,22].

Фосфокреатин (НЕОТОН) є ключовим субстратом в системі транспорту макроергів до місць їх утилізації. Фосфокреатин покращує енергетичний метаболізм міокарда, внутрішньоклітинний транспорт енергії, гальмує деструкцію сарколеми ішемізованих кардіоміоцитів, стимулює мікроциркуляцію, зменшує розміри і перешкоджає розширенню зони некрозу та ішемії. В умовах ішемії і постішемичної реперфузії фосфокреатин проявляє антиаритмічний ефект: пригнічує ектопічну активність шлуночків без порушення провідності по волокнам Пуркінє. Біохімічний механізм дії фосфокреатину включає:

1) інгібування агрегації тромбоцитів шляхом видалення АДФ в ході позаклітинної креатінкіназної реакції;

2) проникнення фосфокреатину всередину клітин і участь в системі транспорту енергії шляхом підтримки високих локальних концентрацій АТФ;

3) інгібування деградації аденілнуклеотидов на рівні 5-нуклеотидазної реакції, що протікає в сарколемальній мембрані кардіоміоцитів;

4) інгібування накопичення лізофосфогліцеридов в міокарді при фізичних навантаженнях і забезпечення збереження структури сарколеми міокардіоцитів;

5) захист мембран кардіоміоцитів і клітин скелетних м'язів, в результаті електростатичної взаємодії між молекулою препарату і фосфоліпідами в присутності Ca^{++} . У кардіології і геронтології фосфокреатин застосовується в якості ефективного кардіопротектора при гіпоксичних і метаболічних порушеннях міокарда [28, 38, 47, 56].

У кардіології фосфокреатин призначають в дозах 1 – 2 г в 200 мл фізіологічного розчину або 5% розчину глюкози.

Рибоксин. Діюча речовина – інозин – це частина макромолекул РНК, які здійснюють доставку кисню до м'язових клітин. Також інозин бере участь в утворенні молекул АТФ, які забезпечують енергією всі внутрішньоклітинні процеси, в тому числі скорочення м'язових волокон. Завдяки здатності інозину збільшувати вироблення АТФ він проявляє протиішемні, кардіопротективні і актопротективні властивості. При його прийомі: нормалізується серцевий ритм, зникає аритмія, поліпшується кисневий режим тканин міокарда, збільшується сила скорочень, зростає обсяг крові, що викидається за одне скорочення, більш повно розслаблюється серцевий м'яз в інтервалі між скороченнями, що є найбільш сприятливим і для серця, і для кровопостачання всіх органів, активізується обмін речовин в тканинах серця, і прискорюється їх регенерація, знижується ризик утворення тромбів за рахунок зменшення агрегації тромбоцитів. Відомі анаболічні властивості рибоксину, які використовують для підготовки важкоатлетів. При вживанні рибоксину підвищується коефіцієнт білок / вільні амінокислоти. Рибоксин сприяє включенню амінокислот в синтез білка, можливо проявляє властивості стероїдних гормонів. Препарат позитивно впливає на репаративну регенерацію тканин, прискорює загоєння ран, виявляє властивості імуномодулятора, підвищуючи синтез інтерферону та знижуючи експресію прозапальних цитокінів. У тренувальному процесі у важкоатлетів рибоксин не тільки сприяє підвищенню м'язової маси, але захищає серце від перевантажень, проявляючи властивості кардіопротектора. Рекомендована добова доза рибоксина складає від 0,6 г (по одній таблетці 0,2 г тричі на день) до 2,4 г (по 4 таблетки 0,2 г тричі на день) в залежності від мети. Для

кардіопротекції при інтенсивних навантаженнях при тренуваннях приймають по 0,8 г рибоксина на добу (4 рази в день по 1 таблетці 0,2 г) [22, 38].

Створено препарат «Енергостим», до складу якого входять нікотинаміддинуклеотид, цитохром-С і інозин, що підвищує скоротливу активність міокарда і запобігає розвитку порушень метаболізму при токсико-алергічному міокардиті у пацієнтів похилого віку. Препарат застосовують перорально і парентерально. Всередину в таблетках медикамент призначають перед їжею в добовій дозі 600 – 800 мг. При гарній переносимості дозу поступово протягом 2 – 3 днів підвищують спочатку до 1,2 г в день (2 табл. 3 рази на день), потім до 2,4 г в день (4 табл. 3 рази на день). Препарат також вводять в / в крапельно (40 – 60 крапель / хв) або повільно струминно. Спочатку вводять 200 мг (10 мл 2% розчину) 1 раз на добу, потім, при добрій переносимості – до 400 мг 1 – 2 рази на добу. Струминне введення можливо при порушеннях ритму серця в разовій дозі 200 – 400 мг (10 – 20 мл 2% розчину). При внутрішньовенному краплинному введенні 2% розчину, препарат розводять в 5% розчині глюкози або у фізіологічному розчині натрію хлориду.

Аденозин (аденокор) надає також позитивний вплив на метаболізм міокарда, але більше значення має його здатність чинити негативну хронотропну і дромотропну дію, а отже антиаритмічний ефект.

Є дані про кардіопротективну дію препарату Ритмокор, що містить калієву і магнієву солі глюкуронової кислоти. Калію хлорид бере участь в регуляції збудливості, провідності, автоматизму і скоротливості міокарда, підвищує рівень ацетилхоліну, знижує кардіотоксичний ефект серцевих глікозидів. Препарат має помірну діуретичну дію [38].

Застосовують калію хлорид при гіпокаліємії, в тому числі зумовленої застосуванням салуретиків або серцевих глікозидів, при нестримному блюванні, профузному проносі, міастенії. В / в крапельно вводять препарат зі швидкістю 20 – 30 крапель / хв, розводячи 50 мл 4% розчину препарату водою для ін'єкцій до 500 мл. Всередину зазвичай призначають таблетки пролонгованої дії калій-нормін або каліпоз пролонгатум.

Інші показання до застосування має калію оротат, що належить до засобів, що впливають на метаболічні процеси завдяки вмісту оротової кислоти, яка стимулює білковий обмін і в деякій мірі нормалізує ліпідний і вуглеводний метаболізм. Препарат застосовують в комплексному лікуванні хворих на ІХС, серцеву недостатність, при аритміях, що вимагають стимуляції анаболічних процесів. Препарат призначають внутрішньо за 1 год до або через 4 години після їжі 2 – 3 рази на день до добової дози 0,5 – 1,5 мг [7].

Іони магнію беруть участь не менше ніж в 300 метаболічних реакціях, і таким чином проявляють позитивну дію як безпосередньо, так і опосередковано. Крім того, у пацієнтів з ураженням ЦНС або серцево-судинної системи спостерігається дефіцит катіону, який вимагає корекції. Дефіцит магнію в організмі – явище характерне для населення всього сучасного світу.

Найбільш часто застосовується сульфат магнію. Випускається він у вигляді порошку і 25% розчину в ампулах по 5, 10 і 20 мл та вводиться під час гіпертонічних криз внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 10 – 20 мл у вигляді 25% розчину сульфату магнію. Це дорівнює при розрахунку на середнього людини з масою 70 кг до 71 мг / кг. Такі ж дози застосовують для знеболювання пологів і при судомах. З огляду на вищенаведене, видно, що препарати магнію в медицині застосовуються в дуже значних дозах.

Завдяки високій метаболічній активності препарат володіє антигіпертензивним, протисудомним, анальгезуючим ефектами, здібний попереджати нейродегенеративні запалення, ексайтотоксичність, грає певну роль при виникненні патологічних станів нервової та серцево-судинної системи, особливо у вигляді препарату аспаркаму. Органічні солі магнію (магнерот) сприяють синтезу нуклеотидів, нуклеїнових кислот, мають анаболічну дію [32, 54].

Протягом більше 50 років вітаміни групи В включають в схеми лікування ішемічної хвороби серця завдяки їх антиоксидантній і енергозабезпечуючій дії. Ці властивості вітамінів групи В проявляються у препаратів есенціале, краплі Береша та ін., які є в аптечній мережі України вже протягом тривалого часу.

Встановлені виражені кардіопротекторні властивості у двох вітчизняних полівітамінних препаратів – Вітаму і Кардонату. Вітам містить вітаміни В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, а також мікроелементи (залізо, цинк, марганець, мідь, кобальт, хром) в формі координаційних сполук, які входять в активний центр металоферментів, які беруть участь в синтезі білків і нуклеїнових кислот.

Кардіопротективний ефект (відновлення вмісту аденілових нуклеотидів, креатинфосфату, нікотінамідних коферментів в міокарді в умовах гіпоксії, ішемії) відзначений у похідних бурштинової кислоти натрію, калію сукцинату, Суфану, мексидолу, мексикору. Спочатку в Україні досліджували фармакодинаміку Суфану, що зараз не застосовують, хоча встановлені кардіотонічні антиаритмічні властивості.

Суфан при внутрішньовенному і ректальному введенні в дозі 50 мг / кг впливав на кардіогемодинаміку інтактних кролів і у кролів з гемічною гіпоксією. Встановлено, що при різних шляхах введення Суфан викликає помірну активацію скоротливої здатності міокарда. При гемічній гіпоксії поліпшуються показники кардіогемодинаміки, не порушується ритм серцевих скорочень, вибірково поліпшується розслаблення міокардіальних волокон. Тривалість дії препарату досить велика. Дія Суфан ідентична як при внутрішньовенному, так і ректальному введенні [37, 38]. В експерименті також доведена кардіо- та органопротекторна дія похідного бурштинової кислоти-яктону [40].

Мексидол володіє антигіпоксичними, антиоксидантними, протизапальними властивостями. Надалі встановили його вплив на процеси коагуляції крові, проти діабетичний, антиатерогенний ефекти, здатність підвищувати вміст дофаміну в тканинах головного мозку. Експериментально доказали анксиолітичні, транквілізуючі, вегетотропні, ноотропні ефекти, здатність потенціювати активність препаратів, що діють на нервову та серцево-судинну систему. Він має модифікуючий вплив на ГАМК-А та бензодіазепінові рецептори. Широко призначають мексидол як засіб супроводження в лікуванні пацієнтів похилого віку при астенічних станах, при неспокою,

ішемії мозку, ішемічній хворобі серця [8, 10, 12, 20, 24, 39, 41, 45]. Мексидол і мексикор вміщують оксипіридин, який потенціює антиоксидантні властивості.

Мексикор-структурний аналог вітаміну В6 та бурштинової кислоти, інгібує ПОЛ, відновлює вміст АТФ, модулює активність рецепторів ГАМК, бензодіазепінів, холінорецепторів, активність ферментів-фосфодіестерази, аденілатциклази. Препарат поліпшує сигнальну передачу, коронарний та мозковий кровообіг, широко призначається в кардіологічній, неврологічній клініці [19, 45].

Цитофлавін має у складі бурштинову кислоту, нікотинамід, рибоксин, рибофлавін. він – метаболічний цитопротектор, антигіпоксантиоксидант, енергокоректор, бере участь в утилізації жирних кислот. Препарат поліпшує коронарний, мозковий кровообіг, відновлює інтелектуальні, мнестичні функції, діяльність нервової, серцево-судинної системи [25, 30].

Кардіопротекторну дію виявлено у препаратів глюкозаміну. Препарати глюкозаміну увійшли в клінічну практику на підставі того, що при ішемії в клітинах міокарда знижується вміст глікогену, який даний засіб відновлює. Препарат, входить до складу глікопротеїдів, гліколіпідів мембран володіє органопротекторними, протизапальними, анальгезуючими, гепато-кардіо-, пульмо-, нефропротекторними властивостями [33].

Першим препаратом, що містить комплекс амінокислот і коферментів вітамінів, є кардонат в формі капсул. До складу однієї капсули Кардонату входить 100 мг L-карнітину, 50 мг лізину, 50 мг кокарбоксілази (коферменту Е₃), 50 мг пиридоксаль-5-фосфату (коферменту В₆) і 1 мг кобаламіда (коферменту В₁₂). Необхідно підкреслити, що високий метаболічний потенціал коферментних складових Кардонату обумовлений їх вихідними кофакторними властивостями, що виключає, на відміну від прототипів (вітаміни групи В), необхідність попередньої біотрансформації в клітинах печінки. Таке раціональне поєднання в одному препараті лікувальних властивостей незамінних амінокислот і коферментів сприяє посиленню їх різноманітних лікувальних ефектів [24, 25].

L-карнітин, що належить до засобів з анаболічною дією, виконує функцію головного кофактора метаболізму жирних кислот у серці, печінці і скелетних м'язах, відіграє роль основного переносника жирних кислот в мітохондрії, де відбувається їх бета-окислення до ацетил-КоА, який є субстратом для утворення АТФ в циклі Кребса. Він сприяє активації піруватдегідрогенази, виділенню з цитоплазми метаболітів і токсичних речовин, покращує метаболічні процеси, підвищує працездатність, апетит, прискорює ріст, викликає збільшення маси тіла, знижує функціональну активність щитоподібної залози, сприяє нормалізації основного обміну при гіпертиреозі. L-карнітин також зменшує симптоми фізичного і психічного перенапруження, виявляє нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію, знижує в організмі вміст холестерину, уповільнює утворення судинних атеросклеротичних бляшок, сприяє зменшенню ішемії міокарда та обмеженню постінфарктної зони, стимулює клітинний імунітет, усуває функціональні порушення нервової системи у хворих на хронічний алкоголізм та інші неврологічні захворювання. Карнітин проявляє актопротективну дію за рахунок стимуляції використання жирів для енергопродукції, зниження швидкості використання глікогену в м'язах, стимуляції використання глюкози в м'язах як субстрату енергії на тлі зниження лактат-ацидозу, зменшення м'язової стомлюваності і збільшення витривалості. Оптимальними вважаються дози карнітину від 500 мг до 2 г на добу (зазвичай разова доза становить 500 або 750 мг в 3 прийоми, або 1000 мг в 2 прийоми). Перевищувати 2 г немає сенсу, так як дослідження не виявили ніяких переваг більш високих доз [36,48].

L-Лізин – незамінна амінокислота, бере участь у всіх процесах асиміляції і росту, сприяє осифікації і росту кісткової тканини, стимулює мітоз клітин, підтримує жіночу статеву функцію. L-Лізин підвищує афінність гальмівних ГАМК рецепторів і проявляє протисудомні, анксиолітичні, нейропротективні і стреспротективні властивості. Також L-Лізин нормалізує співвідношення eNOS / iNOS і сприяє ендотеліопротекції. L-Лізин нормалізує мікроциркуляцію і володіє капіляропротективною дією. Модулюючий вплив лізину підтримує

позитивний азотистий обмін і будову м'язових білків. Дози: до 1000 мг на добу під час їжі [2].

L-лізину есцинат має нейропротективну, протинабрякову дію, понижує внутримозкову гіпертензію, сприяє підвищенню еластичності вен, нормалізує реологічні властивості крові, поліпшує мікроциркуляцію. Препарат понижує судинно-тканинну проникність, проникність плазмо-лімфатичного бар'єру, понижує активність лізосомальних ферментів, запобігає виникненню ексудативної реакції. Препарат має імунокорегуючий вплив, понижує вміст глюкози, що важливо для пацієнтів з черепно-мозковою травмою та гострим ішемічним інсультом [1].

Похідним лізину є новий препарат ангіолін, що володіє кардіо-, нейро- та ендотеліопротекторною активністю, підвищує працездатність [17, 26].

Таурин здатний стимулювати зростання аксонів і аксоплазматичний транспорт макромолекул. Подібно до ГАМК таурин сприяє передачі нервових імпульсів в синапсах. Таурин при фізичному навантаженні обмежує зростання продуктів перекисного окислення ліпідів і попереджає зниження показників антиоксидантного захисту. Препарат сприяє поліпшенню кортикальних функцій мозку, пам'яті, розумової працездатності, концентрації уваги, прискоренню редукції неврологічних порушень [9, 16, 22].

Таурин значно зменшує гормонально-метаболічні порушення при стресі. Таурин необхідний субстрат для нормального функціонування печінки завдяки підвищенню синтезу білків (альбуміну, білкових факторів згортання крові), підсилює екскреторну функцію печінки, зменшує вміст білірубіну у хворих з патологією гепатобіліарної системи. Препарат покращує атріовентрикулярну провідність, скорочує рефрактерний період серцевого м'яза, нормалізує показники кардіогемодинаміки. Доза таурину від 400 – 1000 мг [22].

Глутамінова кислота бере активну участь в енергетичному, білковому і жировому обмінах. Захисна дія глутамінової кислоти обумовлено також її впливом на біосинтетичні процеси і підвищення м'язової маси. Антигіпоксичний вплив глутамінової кислоти реалізується завдяки її впливу, в першу чергу, на рівень енергетичного гомеостазу та зміну метаболічних

властивостей мітохондрій. Значну роль відіграє перетворення глутамінової кислоти в регуляції енергетичного обміну мітохондрій, оскільки глутамат може служити джерелом енергетично найбільш активного субстрату – бурштинової кислоти і запускати окисне фосфорилування, а з іншого боку, використовувати енергетичні та відновлювальні еквіваленти в синтетичних реакціях. Превентивну дію глутамінової кислоти в умовах гіпоксії пов'язують також зі збільшенням концентрації кетоглутарової кислоти, з наступним накопиченням в тканинах щавлевої кислоти, що створює умови для залучення в цикл Кребса лактату та інших недоокислених продуктів. Введення глутамінової кислоти, при гіпоксії і фізичних навантаженнях, перешкоджає накопиченню в крові молочної і піровиноградної кислот, зберігає на більш високому рівні вміст глікогену в печінці і м'язах. Антиоксидантна активність глутамінової кислоти пов'язана не тільки з участю в обміні глутатіону, а також з інтенсивним перетворенням останнього через бурштиновий напівальдегід в бета-оксималяну кислоту, зниженням рівня холестерину корекцією кислотно-лужної рівноваги. Глутамінова кислота володіє актопротективним, анаболічним і кардіопротективним ефектом [9]. Кардіопротективна дія спостерігається при фізичних навантаженнях. Дозування – 10 – 15 гр (спортивна доза), 1 гр на добу (терапевтична доза).

Є препарати кальцію з глутамінової кислотою. Кальцій-магнієва сіль глутамінової кислоти рекомендована для лікування нервово-психічних захворювань і нормалізації показників периферичної крові. Метилоротата глутамат виявляв виражений протизапальний і регенеруючий ефекти. Подвійний Глутамінат хелатного типу (дінатріймонокобальта глутамінат) є стимуляторами еритропоезу при гіпоксії. Препарат калію і магнію глутамату виявився ефективним при аритміях, гіпоксії. На основі аргініну та глутамінової кислоти розроблений препарат глутаргін, який випускають у вигляді розчину для ін'єкцій 4% і 40% по 5 мл в ампулах і пігулках по 0,25 г.

Гепатопротекторні ефекти препарату реалізуються завдяки перетворенню аміаку в сечовину в орнітиновому циклі, в позитивному впливі на білковий,

енергетичний обміни, корекції кислотно-лужного стану, антиоксидантну, мембраностабілізуючу дію і поліпшенню кровообігу в органах [7,16].

Аспарагінова кислота має позитивний вплив на колатеральний коронарний кровообіг і pO_2 при ішемії міокарда. Захисна дія аспартату при дії на організм факторів замкненого простору, пов'язана з його швидким включенням в метаболізм тканин. Аспарагінова кислота може включатися в малат-аспартатний щунт енергії і сприяє значному прискоренню темпу ліквідації показників ішемічного пошкодження органів і тканин при ішемії, робочій гіпоксії і більш суттєвому підвищенню скорочувальної функції серця. Аспарагінова кислота підсилює швидкість міжнейрональної взаємодії і збільшує швидкість реакції. Специфіку нейротропної дії аспарагінової кислот пояснюють тим, що в синаптичних закінченнях знаходяться ферментні системи їх синтезу і системи, що забезпечують їх вивільнення в синаптичну щілину під дією певних стимулів. Аспарагінова кислота бере участь в регуляції ендокринної системи. Так, L-форма аспарагінової кислоти здатна в організмі конвертуватися в D-форму, яка взаємодіє з деякими ділянками гіпоталамуса і веде до посилення секреції гонадотропін-релізінг гормону, який в свою чергу підсилює вироблення тестостерону, опосередковано через експресію гонадотропіну. D-аспарагінова кислота залучена в процес вивільнення тестостерону і прогестерону яєчками. Аспарагінова кислота приймається в дозі 3 г на добу, розподілені на 2 – 3 прийоми, протягом 3 –5 тижнів[22].

Аргінін L – аргінін є головним джерелом молекулярного месенджера – монооксиду азоту (NO). Синтез NO відбувається під впливом трьох форм NO – синтетази (NOS): двох конституціональних-ендотеліальних (eNOS) і нейрональної (nNOS) і однієї індукуючої (iNOS). Вазодилатуючий ефект L – аргініну, опосередкований NO і грає дуже важливу роль в підтримці судинного тону, артеріального тиску кардіо- та системної гемодинаміці. Аргінін проявляє ендотеліопротективне, кардіопротективну, нейропротективну, антиоксидантну, гепатопротективну дію за рахунок утворення NO. Аргінін має антиоксидантну дію за рахунок участі в циклі переамінування і виведення з організму кінцевого азоту, тобто продукту розпаду відпрацьованих білків. Від потужності роботи

циклу (орнітин-цітрулін- аргінін) залежить здатність організму синтезувати сечовину і виводити білкові шлаки. Однак, NO, що утворюється з L-аргініну, в умовах патології печінки швидко « гине » під дією вільних радикалів, що знижує клінічну ефективність L-аргініну[53]. Безперечний інтерес представляє пошук можливостей посилення протекторних властивостей L-аргініну за рахунок комбінування з речовинами, здатними покращувати енергозабезпечення ішемізованого міокарда і підвищувати біодоступність утвореного з L-аргініну NO. До таких речовин відносять тіотриазолін. Тіотриазолін здатний посилити кардіопротективну дію L-аргініну, потенціюючи його NO-міметичної механізм. Так, тіотриазолін має унікальні властивості надавати протективний дію відносно транспорту NO за рахунок збереження відновлених тіолів. Це важлива ланка фармакологічної дії тіотриазоліну лежить в основі його взаємопотенціюючого ефекту з L-аргініном, тому що в умовах дефіциту тіольних сполук (оксидативний стрес, ішемія, інтоксикації і т.д.) порушується транспорт NO, оскільки він піддається атаці таких АФК, як супероксидрадикалу і гідроксилрадикалу з перетворенням в цитотоксичний продукт – пероксинітрит. Подібна спільна дія L-аргініну і тіотриазоліну, спрямована на синтез, стабілізацію і підвищення біодоступності NO, що можна використовувати в корекції порушень, важливою ланкою яких є дефіцит NO (гіпоксія, ішемія, хронічне порушення кровообігу). Дози: від 400 мг до 2 г. [4, 43, 44, 53]. В основі ефективності тіотриазоліну лежить також здатність знижувати ступінь пригнічення окислювальних процесів в циклі Кребса, посилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, підвищувати внутріклітинний фонд АТФ, стабілізувати метаболізм клітини, що сприяє реалізації кардіо-, нейрон-, гепатопротекторної дії [7, 11, 21, 29].

Гама-аміномасляна кислота є основним гальмівним медіатором в нервовій системі і здатна надавати анксиолітичну, седативну, протисудомну, гіпнотичну, протиішемічну, ноотропну та вазодилатіруючу дію. ГАМК підсилює кровообіг у судинах головного мозку, яке супроводжується зниженням тону артерій і артеріол і практично відсутнім впливом на венозний тонус, тому що в судинах мозку є рецептори до ГАМК, на відміну від

екстракраніальних судин. Екзогенне введення ГАМК сприяє поліпшенню функціонального стану нейронів, хоча відомо, що тільки 2% ГАМК може проникати в тканину мозку. ГАМК підвищує рівень АТФ за рахунок включення в компенсаторний ГАМК-шунт. В якості лікарського засобу ГАМК використовують під назвою аміналон. Крім цього ГАМК входить в структуру таких препаратів як пікамілон, фенібут (Ноофен), пантогам. Ноофен, крім анксиолітичної, нормотимічної, протиішемічної, ноотропної і стреспротективної дії, має дофаміноміметичний ефект, що призводить до зменшення пролактину. Цей ефект Ноофену може використовуватися для профілактики гінекомастії на тлі прийому стероїдних анаболіків. Дози ГАМК: не менше 2 г на добу. Оптимальна доза становить 3,75 г на добу (після тренування). Слід зазначити, що лише невелика частина ГАМК проникає в мозок через гематоенцефалічний бар'єр. Прийом ГАМК краще поєднувати з вітаміном В₆. Вітамін В₆ є обмежуючим кофактором рівня таких нейромедіаторів як: дофамін, серотонін, ГАМК, норадреналін, мелатонін. Синтез зазначених вище нейромедіаторів чутливий до рівня вітаміну В₆. При помірному дефіциті вітаміну В₆ відбувається гальмування нейрональної активності медіаторів, виникають різні порушення сну, поведінки, підвищується ризик порушення роботи серцево-судинної функції, послаблюється гіпоталамо-гіпофізарна гормональна секреція[22].

D – глюконова кислота – є субстратом пентозофосфатного шляху окислення глюкози і після фосфорилування перетворюється в фосфорний ефір глюконової кислоти, яка є важливим продуктом життєдіяльності клітин. D – глюконова кислота регулює відновлювальний синтез пластичних процесів і енергетичного обміну, проявляє антигіпоксичні і антитоксичні властивості, підсилює ефекти антиоксидантів, зокрема, глутатіону. Препарат також має імунотропну, ранозагоювальну і регенеруючу дію. Препарат Мембратон є представником зазначеного класу лікувально-профілактичних засобів, активними діючими компонентами якого є ГАМК і магнієві сполуки глюконової кислоти. Дози: 600 – 1000 мг на добу.

Гліцин – гальмівний трансмітер ЦНС, регулює нейротрансміттерну передачу, опосередковану NMDA-рецепторами, головному мозку. Гліцин проявляє нейропротективні, анксиолітичні, гіпно-седативні і протиішемічні властивості. Може регулювати мозковий кровообіг впливом на α_1 -адренорецептори. Гліцин підсилює біотрансформацію і виведення з організму продуктів окисної модифікації білків та інших токсичних продуктів при оксидативному стресі, викликаному ішемією, гіпоксією і фізичним навантаженням. Гліцин регулює синтез креатину.

Гліцин покращує самопочуття, мотивацію, знімає психічне перенапруження, нормалізує сон. Дози: 100 – 300 мг на добу протягом 2 – 5 тижнів [22].

N-ацетилцистеїн – є похідним амінокислоти цистеїну. Володіє муколітичною, антиоксидантною та протизапальною дією. Муколітична дія обумовлена здатністю препарату розривати дисульфідні зв'язки мукополісахаридних ланцюгів і викликати деполімеризацію мукопротеїдів мокротиння. Препарат має антиоксидантну дію, яка заснована на здатності його реактивних сульфгідрильних груп (SH-групи) зв'язуватися з окислювальними радикалами, сприяє синтезу глутатіону, важливого компонента антиоксидантної системи і хімічної детоксикації організму. Ацетилцистеїн гальмує експресію iNOS і має протизапальну дію, за рахунок антиоксидантної дії, підвищує стійкість м'язів до гіпоксії, підвищує працездатність, підсилює дію органічних нітратів. Добова доза 300 – 600 мг [22].

Метіонін завдяки його рухомій метильній групі має ліпотропний ефект, сприяючи синтезу холіну, з недостатнім утворенням якого пов'язані порушення синтезу фосфатидилхоліну, бере участь в утворенні адреналіну, креатину, активує гормони, вітаміни B₁₂, C, B₆. Метіонін як донатор метильних груп підвищує дезінтоксикаційний потенціал печінки, і його застосовують при токсичних ураженнях і захворюваннях печінки, хронічному алкоголізмі, цукровому діабеті, радіаційній патології. Він знижує рівень холестерину. Виявляє імунотропні властивості, підвищує тонус організму і сприяє більш швидкому відновленню після фізичних навантажень. Першою і найважливішою

властивістю метіоніну для людей, що зазнають фізичні навантаження, є, звичайно ж, стимулювання імунної системи, прояви антиоксидантних властивостей, перешкода відкладенню жирів [22]. Добова доза – 1 000 мг в день при активних заняттях спортом. Допустимі і добове дозування в 1250 мг день.

Триптофан бере участь в утворенні двох біологічно активних речовин, необхідних організму для нормального функціонування. По-перше, в печінці з триптофану утворюється вітамін В₃ (ніацин), який регулює метаболізм жирів і вуглеводів, грає важливу роль в амінокислотному обміні, бере участь в окисно-відновних реакціях. По-друге, триптофан є попередником серотоніну – сполуки, задіяної у багатьох фізіологічних процесах. Серотонін виконує функції нейромедіатора, впливає на секрецію ряду гормонів, регулює тонус і проникність судин, впливає на клітинний імунітет і контролює роботу кишечника. Саме в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту знаходиться велика частина запасів серотоніну. Триптофан сприяє поліпшенню настрою, нормалізації апетиту, сну після максимальних навантажень [16]. Добова доза 600 – 800 мг.

Карнозин – дипептид бета-аланіл-гістидин. Найбільша концентрація карнозина в організмі визначається в скелетних м'язах, але також карнозин може бути знайдений в головному мозку і серцевому м'язі. Карнозин має значну кількість додаткових позитивних ефектів: нейтралізує токсини, модулює гликізування і активність імунної системи, підтримує кровообіг в мозку, сприятливо впливає на серцево-судинну систему, має нейропротективну дію, підтримує кислотно-лужну рівновагу (буфер іонів Н⁺), запобігає старінню, підвищує чутливість скорочувальних м'язів до Са⁺⁺ і гальмує рост пухлин. Захищає мозок від пошкодження особливими патогенними білками, які утворюються при хворобі Альцгеймера і Паркінсона (Карнозин інактивує ці білки і перешкоджає їх продукції). Виявляє властивості потужного антиоксиданту, регулює експресію антиоксидантних ферментів. Карнозин в умовах робочої гіпоксії підвищує скоротливу активність серця, обмежує інтенсивність оксидативного стресу, гліколіз і глікогеноліз в серцевому м'язі.

Карнозин проявляє ранозагоювальну дію – прискорює репаративні процеси шляхом активації проліферації фібробластів[16].

L-карнозин при надходженні в організм прискорює загоєння ран, співствлення кісток після травм. L-карнозин нормалізує роботу центральної нервової системи, і проявляє нейропротективні властивості. Препарат включають в комплексну терапію ЧМТ, а також призначають для підвищення концентрації уваги, мислення, підвищення ККД складних розумових процесів [16, 22]. Курс лікування 8 – 10 тижнів. Дози: рекомендована добова доза L-карнозину – 500 мг. При необхідності можна приймати 1000 мг капсули. Препарат приймають за 1 годину до їжі, запиваючи склянкою чистої води. У деяких випадках добова доза становить 2500 мг.

Метаболічну дію нікотинаміду пов'язано з тим, що препарат є каталітично активною групою нікотинамідних коферментів, яка відіграє важливу роль практично у всіх енергетично залежних процесах. Нікотинамід так само, як його аналог – нікотинова кислота, є вітаміном РР або В₃, грає важливу роль в життєдіяльності організму. Нікотинамід є простатичної групою нікотинамідних коферментів – кодегідрози I (діфосфопіридиннуклеотиду – НАД) і кодегідрози II (3-фосфопіридин-нуклеотиду – НАДФ), які переносять водень та беруть участь в окислювально-відновних процесах. Нікотинамід бере участь в метаболічних реакціях, пов'язаних з продукцією енергії. Слід зазначити, що нікотинамід в малих дозах збільшує утилізацію глюкози і активує глікогеназу. У великих дозах цей ефект нікотинаміду не реалізується. Встановлено, що нікотинамід може посилювати апетит і сприяти підвищенню ваги внаслідок біофізичних коливань рівня глюкози і інсуліну в крові. Не дивлячись на це нікотинамід можна виявити в жироспалювачах і предтреніровочних домішках. Нікотинамід нормалізує показники інсуліну і глюкагону в крові при робочій гіпоксії[16].

Нікотинамід в великих дозах пригнічує ліполіз в жировій тканині і знижує рівень атерогенних ліпопротеїдів у крові. Може знижувати атерогенну дію стероїдів. Нікотинамід збільшує швидкість процесів мітохондріального окислення і фосфорилування і призводить до збільшення рівня АТФ в м'язах.

Нікотинамід може потенціювати енерготропну дію L-карнітину за рахунок регуляції активності пальмітинової пори мітохондрій. Нікотинамід спільно з ГАМК значно збільшує швидкість кровообігу в головному мозку, що призводить до поліпшення когнітивно-мнестичних функцій ЦНС. Нікотинамід за рахунок позитивного впливу на енергетичний обмін і мітопротективну активність, застосовується в кардіології для поліпшення роботи серця, а також в геронтології для зменшення проявів мітохондріальної дисфункції. Дози: 20 – 500 мг на добу.

Бурштинова кислота (сукцинат). Найважливіший учасник циклу трикарбонових кислот, або циклу Кребса. Додавання сукцината ззовні активує цикл Кребса. Виявляє антигіпоксичну, протиішемічну, цитопротективну, адаптогенну, актопротективну і антиоксидантну дію. Бурштинова кислота забезпечує виключно високу потужність поставки електронів і протонів в мітохондрії і підвищує відновлення убіхінону. Антигіпоксичний і протиішемічний ефект янтарної кислоти може бути пов'язаний з активацією суцїнатдегідрогеназного окислення і з відновленням активності ключового ферменту окислювально-відновної ланцюга мітохондрій – цитохромоксидази. Перспективна з точки зору енерготропного і протиішемічну дії комбінація сукцината натрію і цитохрому С. Натрієві солі сукцината ефективні для зменшення метаболічного внутрішньоклітинного ацидозу, за рахунок внутрішньоклітинного окислення з заміною однієї молекули водню на натрій з утворенням бікарбонату. Антиоксидатної дію Сукцинат реалізується за рахунок гальмування продукції активних форм кисню енергопродукуючої реакціями мітохондрій. Антиоксидантна дія сукцината проявляється в зменшенні продуктів оксидативного стресу, зокрема карбонілірованих білків. Активує синтез ендогенного антиоксиданту-глутатіону. Стимулюєсеритропоез. При використанні низьких доз близько 50 мг / сут провідним механізмом може служити активація освіти і дії адреналіну, норадреналіну і дофаміну. Завдяки цій дії у сукцината проглядається і психостимулююущеє, нормотіміческее і антидепресивну дію. Подібна дія найбільш виражено у сукцината амонію. При цьому сукцинат амонію викликає прискорення відновлення після интен-

пасивного навантаження. Бурштинова кислота проявляє детоксикаційні і антипохмільні властивості, прискорюючи біотрансформацію ацетальдегіда. Постійні курси, які м'яко підтримують регуляторні механізми, необхідно проводити на основі доз 50 – 100 мг в день; при цьому використовувати переривчасті курси – кілька днів прийом, кілька днів перерва (режим – 5 – 2, 7 – 3). В разових ситуаціях доза бурштинової кислоти повинна бути збільшена до 1 – 2 мг, з обережністю при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Яблучна кислота (малат) – це дикарбонова кислота, яка забезпечує організм необхідною енергією. Під час синтезу цієї кислоти відбувається окисне фосфорилування і розщеплення АТФ, в організм починає надходити вільна енергія, яка так необхідна для підтримки обмінних процесів в організмі. Малат надає стимулюючу дію циклу Кребса. За рахунок цього знижується вміст лактату в тканинах і крові і підвищується вироблення енергії в клітинах. Крім цього, підвищується рівень АТФ і не розвивається лактат ацидоз в організмі. Малат забезпечує потужність компенсаторного цитозольно-мітохондріального цитозольного механізму – малат-аспартатного шунта. Малат-аспартатного цитозольного механізму здійснює перенесення відновлених еквівалентів, що утворюються в цитоплазмі в ході гліколізу, в мітохондрії в умовах ішемії. Утворений в цитоплазмі в умовах пониженого вмісту кисню, НАДН + використовується для перетворення щавлевооцтової кислоти в малат, і цей малат проникає в мітохондрії і бере участь в експорті а-кетоглутарата. Цей малат в мітохондріях перетворюється в щавлевооцтову кислоту з утворенням НАДН, доступного для електронотранспортної ланцюга (з 2 протонів утворюються 3 молекули АТФ). Новоутворена з малата щавлевооцтова кислота перетворюється в а-кетоглутарат і аспартат. а-кетоглутарат виходить з мітохондрій в обмін на малат, а аспартат обмінюється на глутамат. Перенесення відбувається за рахунок градієнта глутамату і високого внутрімітохондріального співвідношення глутамат / аспартат. Малат-аспартатний шунт забезпечує АТФ органи і тканини в умовах ішемії і сильних перевантаженнях, є активним в серці, м'язах і головному мозку[3]. Завдяки цьому малат має антигіпоксичну, протиішемічну, кардіопротективну і

актопротективну дію. Малат застосовується при анстенічному синдромі, сильній втомі, перевтомі, емоційному виснаженні, при діабетичній астенії, при алкогольно-абстинентному синдромі, при сексуальній астенії, в геронтології для підвищення фізичної активності та поліпшення роботи серця і печінки[22]. З обережністю призначають при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Випускається у вигляді малата магнію, малата кальцію, цитруліна малата. За 400 – 1000 мг. Приймають в залежності від показань по 400 – 800 мг 2 – 3 рази на день.

Цитрат-натрію створює ергогенический потенціал завдяки збільшенню рН градієнта між кров'ю і м'язами. Цитрат-натрію також повинен призводити до ергогенический ефекту, оскільки цитрат може взаємодіяти з іонами водню. Можна припустити, що цитрат може проникати крізь мембрани м'язових волокон і викликати інгібуючу дію на хід гліколізу. У препараті Регидрон один з інгредієнтів – Натрію цитрат. Там на 1 л води виходить 2,9 гр натрію цитрату

Піруват. Випускається у вигляді нітрієвої, калієвої і кальцієвої солей.

Піруват включається в цикл Кребса через ацетилювання ацетилконзимом А. Сприяє активації ліполітичних ферментів. Може перетворюватися в аланін – амінокислоту що є джерелом глюкози. Піруват є інтермедіатом глюконеогенезу і накопичення глікогену. Кальцію піруват – домішка, яка була вперше представлена в кінці 90-х рр. минулого століття і на той момент вважалася багатообіцяючою. Теоретичне обґрунтування її цінності базувалося на дослідженнях початку 1970-х, в яких прийом кальцію пірувату (в дозуванні 16-25 г / день, спільно з дігідроацетонфосфатом (DHAP), а також окремо від нього) сприяло зниженню ваги у пацієнтів, які проходили лікування від ожиріння .

Механізм дії пірувату кальцію може бути заснований на пригніченні апетиту і / або впливі на метаболізм вуглеводів і жирів. Є позитивне в тому, що отримані результати впливу кальцію пірувату на зміни в структурі тіла, а саме показано скорочення жирових відкладень в організмі. Встановлено, що пірувати збільшують тонус мускулатури. Це пов'язано з прискоренням ліполізу і збільшенням утворення енергії з залученням ліпідного обміну, а не лише енергетичного метаболізму в мітохондріях. Пірувати поряд з з L-карнітином

підвищують активність мітохондрій і підсилюють продукцію АТФ. Пірувати прискорюють транспорт глюкози в м'язи. У пірувату виявлені антиоксидантні властивості – він перешкоджає розвитку катаракти і старінню шкірих [22], а також протипухлинні властивості. Випускається в таблетках по 1000 мг, а також випускається розчин пірувату калію з вітаміном С в ампулах.

Бета-аланін, це амінокислота природного походження, вона існує в складі багатьох білків. Крім цього вона є частиною вітаміну В5 (пантотенова кислота). Бета-аланін в організмі людини синтезується з карнозина. Також аланін може перетворюватися з лейцину, ізолейцину і валіну (комплекс ВССА). Завдяки такій хімічній реакції, як дегідратація, відбувається синтезування бета-аланіну в організмі. Бета-аланін входить до складу сполучної тканини. Доведено високу перспективність застосування бета-аланіну для підвищення розумової працездатності та фізичної витривалості в умовах стресу [16]. Аланін бере активну участь в обміні цукрів і різних органічних кислот. Він є джерелом енергії для м'язів і ЦНС [22]. Це відбувається після того, як аланін потрапляє в печінку, там він перетворюється в глюкозу. Бета-аланін є відмінним стимулятором імунної системи. Завдяки цій амінокислоті відбувається продукування антитіл. Крім цього аланін сприяє виведенню продуктів обміну (аміак), що утворилися при розпаді білка і при тривалих важких фізичних навантаженнях [22].

Показано, що :

1. Прийом домішки протягом 4 тижнів (4 – 6 г / сут) істотно підвищує концентрацію карнозину в м'язах і, таким чином, діє як внутрішньоклітинний рН буфер.

2. Бета-аланін не викликає побічних ефектів в рекомендованих дозах, крім парестезій (поколювання). Даний ефект може бути усунутий після зниження дози до 1,6 г або при використанні форм з уповільненим вивільненням.

3. Щоденний прийом 4 – 6 г бета-аланіну як мінімум 2 – 4 тижні підвищує фізичну працездатність, з особливо вираженим ефектом при піковій фізичній активності, тривалістю 1 – 4 хвилини.

4. Домішка запобігає нервово-м'язовому стомленню, особливо у літніх людей.

Для літніх людей рекомендується прийом до 1 г в день. Краще приймати бета-аланін курсами 4 – 5 тижнів.

Цитохром – С гемопротеїд; є каталізатором клітинного дихання, стимулює окислювальні реакції і активізує тим самим обмінні процеси в тканинах, зменшує гіпоксію тканин при різних патологічних станах. Ефект настає через кілька хвилин після внутрішньовенного введення і триває кілька годин. В експериментальних дослідженнях показано, що цитохром-С проникає в клітину при гіпоксії, сприяє нормалізації енергопродукуючого окисного фосфорилування. Препарат ефективний для відновлення відновлення роботи серця при підвищеному лактату в крові [22]. Рекомендується застосування всередину по 15 – 20 мг 4 рази на добу протягом 50 днів . Для підвищення ефекту ліки вводиться внутрішньом'язово.

Кверцетин – один з найбільш потужних антиоксидантів не тільки серед флавоноїдів, а й серед з'єднань інших груп. Так, за своїми антиокислювальними властивостями він перевершує альфа-токоферол, ретинол. Можна охарактеризувати біофлавоноїд кверцетин як потужний антиоксидант, інгібітор синтезу лейкотрієнів, комплексний блокатор проведення та реалізації сигналу в поліфосфоінозитидній системі і активатор аденілатціклязного каскаду. Дані механізми визначають більшість фармакотерапевтичних ефектів кверцетину. Виявлено антигіпоксантну дію кверцетину, яка безпосередньо пов'язана з його антиоксидантними властивостями. Показано, що кверцетин попереджає порушення окисного гомеостазу організму, що лежить в основі патогенезу гіпоксичного синдрому. Встановлено протекторний ефект кверцетину при одночасному впливі на організм гіпоксії і гіпертермії.

Кверцетину властива вазоділататорна дія, обумовлена декількома механізмами дії. На рівні гладком'язових клітин судини кверцетин запобігає вазоконстрикції, порушуючи вхід кальцію в клітину. Це відбувається через блокаду їм процесів протеїнкіназного фосфорилування і виключення в кінці функції кальцієвої АТФ-ази. Діючи на рівні ендотелію, кверцетин інактивує

фермент аденозіндезаміназу. Це підвищує вміст ендogenous аденозину в ендотеліальних клітинах і веде до вазодилатації. Крім того, кверцетин підсилює вироблення ендотелієм оксиду азоту (NO) – потужного вазорелаксуючого медіатора. Протизапальна дія кверцетину обумовлена пригніченням активності ліпооксигенази. Можливі механізми антиагрегантної дії кверцетину: інгібування синтезу лейкотрієнів, пригнічення надходження кальцію в тромбоцити, блокада фосфоліпази D [18, 19].

Важливу значення може мати антикоагулянтний ефект кверцетину, що виявляється в пригніченні каталітичної активності тромбіну в реакції зв'язування фібриногену, Завдяки своїм антиоксидантним властивостям кверцетин використовується в спорті. Кверцетин часто використовується в бодібілдингу і включається в спортивне харчування. Недавнє дослідження показало, що кверцетин може збільшувати витрата енергії у мишей і підвищувати толерантність до навантажень. Це може говорити про те, що його можна використовувати в жироспалюючих комплексах, а також для підвищення продуктивності. Кверцетин рекомендується поєднувати з вітаміном С, ці речовини потенціюють корисні ефекти один одного, а також з бромеланієм, який збільшує всмоктування кверцетину [22, 50].

Побічні ефекти у кверцетину не встановлені.

Фіксована комбінація L-карнітину і коензиму Q₁₀ в оригінальному співвідношенні показана для кардіопротекції і мітопротекції при ішемії міокарда та робочої гіпоксії міокарда. Вона володіє наступними ефектами:

- актопротективним, енерготропним, антиоксидантним, мітопротективним, кардіопротективним.

Фармакологічний ефект комбінованого препарату обумовлений взаємопотенціюючими властивостями L-карнітину і коензиму Q₁₀, що входять в оригінальному співвідношенні його складу. L-карнітин, що відноситься до засобів з анаболічним дією, виконує функцію головного кофактора метаболізму жирних кислот у серці, печінці і скелетних м'язах, відіграє роль основного переносника жирних кислот в мітохондрії, де відбувається їх бета-окислення до ацетил-КоА, який є субстратом для дії АТФ в циклі Кребса. Коензим Q₁₀ займає

ключове місце в ряду внутрішньоклітинних антиоксидантів. Препарат бере участь в переносі електронів в дихальному ланцюгу, підвищує опір до фізичних навантажень. Запобігає формуванню мітохондріальної дисфункції-патологічного процесу, в результаті якого мітохондрія з клітинної «електростанції» перетворюється в джерело вільних радикалів. Коензим Q₁₀ координує роботу L-карнітину і сприяє більш ефективному утворенню АТФ. Комбінація L-карнітину і коензиму Q₁₀ сприяє в умовах екстремальної фізичного навантаження, а також часту зміну аеробних / анаеробних режимів тренування активації компенсаторних цитозольні-мітохондріальних шунтів і збільшення вмісту АТФ, утилізації вільних жирних кислот, запобігає накопиченню лактату і гальмує утворення вільних радикалів. Комбінація L-карнітину і коензиму Q₁₀ проявляє мітопротективні властивості і захищає мітохондрії від ушкодження вільних радикалів [38]. В експерименті встановлено, що комбінація L-карнітину і коензиму Q₁₀ в умовах фізичних перевантажень підвищують експресію фактора, індукованого гіпоксією (HIF-1), що грає ключову роль в енергетичному метаболізмі тканин в екстремальних ситуаціях і, тим самим, підвищує рівень АТФ в м'язах і міокарді, приводячи до збільшення тривалості плавання і бігу. Комбінація L-карнітину і коензиму Q₁₀ в експерименті при екстремальних фізичних навантаженнях і тривалих фізичних навантаженнях проявляє Кардіопротективні властивості обумовлені покращенням скоротливої функції серця, зменшенням ішемічного ушкодження міокарда. Комбінація L-карнітину і коензиму Q₁₀ в період екстремальної фізичного навантаження також проявляє гепатопротекторні властивості, сприяючи підвищенню детоксикаційної функції печінки. Сприяє виділенню з цитоплазми метаболітів і токсичних речовин, покращує метаболічні процеси, підвищує працездатність, апетит, знижує функціональну активність щитовидної залози, сприяє нормалізації основного обміну при гіпертиреозі. L-карнітин також зменшує симптоми фізичного і психічного перенапруження [36, 48].

Застосування і дози. За 1 – 2 капсули. Курс прийому підбирається індивідуально.

Лецитин (ліпін) є природним метаболітом, фосфатидилхоліном, при розщепленні утворює вищі жирні кислоти-насичені – пальмітинову, стеаринову, ненасичені-олеїнову, арахідонову, а також гліцерин, фосфорну кислоту, холін. Фосфоліпіди формують структуру мембрани. Холін сприяє утворенню трансмітера-ацетилхоліну. Холінергічна недостатність є пусковим механізмом нейромедіаторного дисбалансу в ЦНС, вторинного залучення моноамінергічної, глутаматергічної, пептидергічної системи при когнітивній дисфункції, деменції, іншому психоневрологічному виснаженні. Це пояснює доцільність включення лецитинвмісних препаратів при лікуванні функціональних розладів центральної нервової системи-деменції, когнітивних порушень, травми. Включення лецитину до вітамінних препаратів дозволяє потенціювати утилізацію та клітинний ефект вітамінів [31].

Органопротекторні властивості омега-3-поліненасичених жирних кислот реалізуються завдяки ряду ефектів. препарати поліпшують функцію ендотелію, що веде до пониження периферичного судинного опору завдяки поліпшенню ендотелій залежної та незалежної вазодилатації, підвищенню рівня в крові нітроксиду кисню та пониженню рівня ендотеліну-1. Препарати зменшують схильність до тромбоутворення, зменшують агрегацію тромбоцитів, пригнічення адгезії лімфоцитів до ендотелію, понижують експресію VCAM-1, ELAM-1, ICAM-1, мега-3 поліненасичені жирні кислоти поліпшують скоротливу функцію міокарду завдяки утворенню АТФ, знижують потребу в кисні, вміст кальцію, поліпшують функцію мітохондрій, нормалізують метаболізм жирних кислот. Вони зменшують проаритмічні порушення в клітинах міокарду та проводячої системи, підвищують активність кальцій-магнієвої АТФ-ази міокарду, інгібують швидкі вольтаж-залежні натрієві канали та кальцієві канали L-типу [23].

Цитиколін (цитидин-5-дифосфохолін)-проміжний елемент біосинтезу фосфатидилхоліну, ввідновлює пошкодження ЦНС, поліпшує течію інсульту. Він стимулює синтез фосфатидилхоліну, сфінгомієліну, гальмує процеси руйнування мембран. Біохімічний механізм дії реалізується внаслідок підтримки рівня кардіоліпіну (ключового компоненту внутрішнього шару

мембрани), підтримкою вмісту арахідонової кислоти в фосфатидилхоліні та фосфатидилетаноламіні, стимуляції синтезу глутатіону, активності глутатіонсинтази, гальмування перекисного окиснення ліпідів, активності фосфоліпази A₂, відновлення активності Na-K-АТФ-ази, гальмування активності фосфоліпази A₂, стимуляції активності тирозин-гідроксилази, секреції дофаміну, посилення захоплення глутамату, експресії мембранного переносника глутамату. Препарат ефективний при лікуванні інсульту та його сполученні з цукровим діабетом [4, 5, 6, 8, 41, 42, 46].

Триметазидин є найбільш вивченою молекулою з метаболітотропним впливом з доказаними властивостями щодо зменшення частоти і вираженості симптомів стенокардії. Триметазидин діє на рівні кардіоміоцитів шляхом інгібіції дволанцюгової 3-кетоацил-КоА-тіолази, мітохондріального ферменту, що бере участь в бета-окисненні жирних кислот. Пригнічення окиснення жирних кислот супроводжується стимуляцією окиснення глюкози, пригніченням гліколізу. При цьому оптимізуються процеси утворення АТФ, співвідношення креатин фосфату / АТФ, що сприяє збереженню високоенергетичних фосфатів, функції іонного насоса, підвищується ефективність серцевої діяльності, зменшується ішемічна симптоматика. Широко застосовують препарати триметазидину з повільним вивільненням для лікування хворих з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю для поліпшення якості життя, зменшення ангінозних атак, потреби в кисні, зменшення функціонального класу ХСН [34, 48, 57].

Ранолазин-оригінальний антиангінальний, антиішемічний препарат, запобігає виникненню аритмій, не впливаючи на артеріальний тиск, ЧСС, периферичний тонус судин. Механізм дії препарату обумовлений пригніченням пізнього натрієвого току, зниженням концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Це веде до поліпшення діастолічного розслаблення, якісного коронарному наповненню. Метаболічна дія препарату реалізується пригніченням ліполізу, активацією гліколізу, збільшенням рівня АТФ. Препарат призначають для лікування стабільної стенокардії [51, 52].

Мельдоній (мілдронат) є інгібітором гама-бутиробетайнгідроксилази, що блокує транспорт довголанцюгових жирних кислот та їх метаболітів у мітохондріях завдяки зниженню біосинтезу карнітину, що зберігає аеробний шлях метаболізму в умовах танинної гіпоксії, запобігає виснаженню запасів АТФ та креатинфосфату в клітинах, накопиченню молочної кислоти та виникненню клітинного ацидозу, порушенню ферментативних процесів та дисфункції іонних каналів, попереджає пошкодження клітинних мембран ацилкарнітином та ацилетаноламіном. Препарат має кардіопротекторну, антиішемічну, невропротекторну, імунокорегуючу дію, завдяки чому його призначають при ішемічній хворобі серця, інших порушеннях діяльності серцево-судинної та нервової системи. Його поєднують з гама-бутиробетайну дигідратом, що сприяє утворенню оксиду азоту та підвищує специфічну активність [6, 13, 14, 15, 27, 35].

Препарати магнію, що застосовують у геріатричній клініці

Препарати магнію широко застосовуються в медичній практиці для лікування різних захворювань. У медицині застосовуються різні препарати магнію, разова й добова доза яких значно перевищують добову потребу організму.

Припускають, що є різні механізми антигіпертензивної дії додаткового споживання магнію, а саме: 1) зменшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію за рахунок конкурентного антагонізму магнію з кальцієм на повільних кальцієвих каналах гладком'язових клітин судинної стінки; 2) натрійуретичний ефект; 3) активація аденілатциклази, Na-K-АТФази і Ca-Mg-АТФази; 4) зниження активності симпатичної нервової системи; 5) пригнічення синтезу реніну і зниження активності ренін-ангіотензин-альдос-теронової системи; 6) зменшення утворення передсердного натрійу-ретичного пептиду; 7) активація утворення оксиду азоту, вазоди-лятаторних простагландинів і В-ендорфіну; 8) підтримання нормальної внутрішньоклітинної концентрації калію; 9) зменшення чутливості судин до дії катехоламінів, ацетилхоліну, ангіотензину II. З огляду на це, додаткове призначення препаратів магнію в

багатьох випадках корисне як засіб підвищення ефективності антигіпертензивної фармакотерапії.

Механізм блокади транспорту кальцію, яку викликають іони магнію і синтетичні антагоністи кальцію, різний. Іони магнію зменшують градієнт кальцію по обидва боки мембрани, а антагоністи кальцію, які зв'язуються з рецепторами клітинної мембрани, блокують повільні кальцієві канали і зменшують надходження кальцію всередину клітини. Синергізм іонів магнію й антагоністів кальцію має позитивне значення (переваги). Дози антагоністів кальцію можуть бути зменшені, що дозволяє запобігати побічним ефектам при їх тривалому застосуванні. Застосування магнію у високій концентрації (4,4 ммоль/л) посилює вазодилатуючий ефект антагоністів кальцію. На фоні дефіциту магнію, наприклад після тривалої терапії тiazидовими діуретиками, лікування β-адреноблокаторами не дає достатнього антигіпертензивного ефекту. Щоденний додатковий прийом 15 ммоль магнію пацієнтами з помірною АГ одночасно з β-адреноблокаторами сприяє істотному зниженню рівня систолічного АТ. Магній утворює комплекси з іншими метаболічними речовинами, які підвищують його всмоктування, включення в метаболічні цикли, підвищення спорідненості до клітинних мембран, мембранотропну дію, вплив на енергетичний обмін. Такі препарати, можна приймати для підвищення рівня здоров'я людини й з метою профілактики захворювань протягом значних строків.

В Україні частіше застосовують наступні препарати магнію: Магне-В₆, магнію сульфат, магнерот.

При вивченні клінічної ефективності магнероту показано, що 8-тижневий прийом препарату при підготовці до аортокоронарного шунтування значно зменшував потребу в антиаритмічній терапії в післяопераційному періоді. При 3-місячному застосуванні магнію оротату в період передопераційної підготовки хворих ІХС відзначене зростання толерантності до фізичного навантаження, а також зменшення загальної тривалості й кількості епізодів безболючої ішемії міокарда. При півторамісячному прийомі магнероту у хворих зі стенокардією й постінфарктним кардіосклерозом спостерігалось значне суб'єктивне

поліпшення загального стану. Крім того, при повторному ЕКГ-моніторингу по Holter встановлено, що більш ніж в 2 рази знизилася частота шлуночкових екстрасистол, на 40% стала рідше суправентрикулярна екстрасистоля, що дуже важливо в плані профілактики інфаркту й раптової смерті, більш ніж на 1/4 зменшилася частота нападів безболючої ішемії міокарда. Застосування магнію оротату при інфаркті міокарда позитивно впливало як на ішемізований, так і на інтактний м'яз. Отримано відомості й про антигіпертензивну дію магнію оротату. На підставі експериментальних даних автори вважають, що магнерот ефективний не тільки відносно клінічних проявів різних патологічних процесів, але й корисний для вповільнення розвитку атеросклерозу. Показано, що при годівлі кроликів холестерином додавання магнію, оротової кислоти або їхні сполучення приводить до помітного зменшення ступеня виразності атеросклеротичного процесу, причому найвищий ефект (майже 5-кратне зменшення поразки судин атеросклерозом) відзначається при сумісному застосуванні калію й магнію оротату.

Піридоксину гідрохлорид бере участь у декарбоксілюванні, дезамінуванні, переамінуванні, всмоктуванні амінокислот. У препараті виражені нейротропний, кардіотропний, гемопоетичний, гепатопротекторний ефекти.

Одним з основних кардіологічних показань до застосування препаратів магнію є аритмії, що розвиваються з подовженням інтервалу QT. Передбачається, що ефективність терапії солями магнію при аритміях зв'язана не тільки з усуненням гіпомagneмії, але й з фармакологічною дією їх як антиаритмічного засобу.

Основні електрокардіографічні ефекти гіпомagneмії можуть проявлятися:

- Підвищенням ЧСС.
- Інверсією зубця T, більш вираженою хвилею U.
- Неспецифічною депресією сегмента ST.
- Збільшення тривалості інтервалу QT.
- Шлуночковими аритміями (екстрасистоля, тахікардія, фібриляція шлуночків).

- Підвищенням токсичності до серцевих глікозидів (розвиток аритмій, викликаних дигіталісною інтоксикацією).

У якості антиаритмічного препарату магній переважно використовується для лікування поліморфних шлуночкових тахікардій типу «torsades de pointes».

Завдяки ефективності магнію, швидкості дії й відносній безпеці внутрішньовенне введення магнію стало методом вибору для лікування даної життєзагрожуючої аритмії. Імовірно, антиаритмічний ефект магнію може бути обумовлений як позитивним впливом на транспорт калію через клітинні мембрани, так і супресивним ефектом на розвиток слідових деполяризацій. Внутрішньовенне введення магнію звичайно пригнічує поліморфну шлуночкову тахікардію навіть при нормальному рівні магнію в сироватці.

Позитивний антиаритмічний ефект магнію доведений також при лікуванні аритмій, пов'язаних з дигіталісною інтоксикацією. З одного боку, магній нормалізує дію Na^+ / K^+ -насоса (інгібування Na^+ / K^+ -насоса має основне значення в розвитку аритмій, викликаних дигіталісною інтоксикацією), з іншого боку, усувається можливий дефіцит магнію (дигоксин може приводити до зниження магнію в організмі).

У літературі є повідомлення про купірування суправентрикулярних пароксизмальних тахікардій за допомогою внутрішньовенного введення препаратів магнію. Відзначено позитивний ефект магнію й при передсердних багатогогнищевих аритміях. Препарати, що містять магній також можуть бути використані для профілактики аритмій після операції на серці й при проведенні операцій під загальним наркозом у хворих, що мають в анамнезі шлуночкові тахіаритмії. З огляду на патогенез синдрому подовженого інтервалу QT, участь магнію в нормальному функціонуванні Na^+ / K^+ -насоса, а також можливість надання магнієм супресивного ефекту на розвиток слідових деполяризацій, проведене дослідження з оцінки ефективності препарату Магнерот у комплексному лікуванні дітей зі спадкоємним синдромом подовженого інтервалу QT. З огляду на високий відсоток (до 48%) виникнення в дітей зі спадкоємним синдромом подовженого інтервалу QT нападів втрати свідомості на тлі фізичного навантаження, був визначений показник різниці між QTc до

навантаження й під час фізичного навантаження. До призначення магнерота цей показник склав 77 мс, а на тлі прийому Магнерота – вірогідно зменшився до 46 мс. Вірогідне зменшення даного показника, імовірно, пов'язане з тим, що магній, впливаючи на активність мембранної АТФ-ази, поліпшує транспорт калію через клітинні мембрани. При цьому повільно активується K^+ струм (I_{Ks}) важливий для підтримки адекватної тривалості потенціалу дії стосовно частоти серцевих скорочень.

Вивчено частоту й характер порушень ритму серця у хворих з первинним пролапсом мітрального клапану (ПМК), дана оцінка ефективності застосування в таких хворих комбінованого препарату магнію й пиридоксина (Магне-В₆) та його сполучень з атенололом. При використанні магне-В₆ спостерігали виражений клінічний ефект. У всіх хворих зникли кардиалгія, серцебиття, перебої в роботі серця, вегетативний криз. Як показали результати добового моніторингу ЕКГ, вірогідно зменшилася кількість епізодів синусової тахікардії, загальна кількість шлуночкових екстрасистол. Частота епізодів синусової брадикардії залишилася такою ж, як до лікування. Застосування атенололу в сполученні з Магне-В₆ протягом 6 та 12 місяців сприяло усуненню клінічних проявів захворювання у всіх пацієнтів. Вони відзначали значне поліпшення загального стану. Виявлено стабілізацію психоемоційного стану пацієнтів, зменшилися тривожність, головний біль, підвищилася розумова працездатність. Зміни показників добового моніторингу ЕКГ у динаміці були більше достовірні у порівнянні з такими в пацієнтів інших груп. Число ЕСБ збільшилося недостовірно, тому що застосування препаратів магнію дозволило знизити дозу атенолола в 2 рази. Таке сполучення препаратів при лікуванні хворих із симпатикотонією й екстрасистолією більш ефективно, забезпечує менш часте виникнення синусової брадикардії.

Це підтверджує результати досліджень Т. В. Богослова про позитивний терапевтичний ефект солей магнію у хворих із ПМК, що проявляється зникненням клінічних симптомів в 29,7%, значним зменшенням їхньої виразності – в 45,8% хворих при тривалому застосуванні препаратів магнію.

Отримані результати свідчать про необхідність використання препарату Магне-В₆ у комплексній терапії хворих з первинним ПМК. При застосуванні магнію у вигляді комплексу з АТФ – АТФ-Mg збільшується серцевий викид при одночасному зниженні утилізації кисню, що стало підставою також його включення в препарат АТФ-лонг.

Доведено ефективність у клініці Магне-В₆ у комплексному лікуванні хворих з парасистолією при гіпомагніємії й гіпокаліємії. У зв'язку з тим, що магнію сульфат при внутрішньовенному введенні навіть у сполученні з кордароном впливає короткочасно, відзначена доцільність включення у фармакотерапію магнію сульфату не лише внутрішньовенно, але і його сполученні з Магне-В₆. При артеріальній гіпертензії препарати магнію контролюють його вміст у крові й рівень паратгормону [3, 7] на тлі лікування антагоністами кальцію [22].

Вважають, що магній є природним гіполіпідемічним агентом, і виявлений зв'язок дефіциту магнію з атерогенними дисліпідеміями. Відзначено, що застосування препаратів магнію в пацієнтів з гіпомагніємією приводить до достовірного зниження рівня ліпопротеїдів низкої щільності, вмісту загального холестерину, тобто усувається фактор ризику розвитку ІХС та атеросклерозу.

Призначення магнію дозволяє знизити дози нітратів, на тлі лікування Магне-В₆ зменшується рівень загального холестерину, ЛПНП, тригліцеридів. Магній відновлює функцію міокарду після ішемії

Препарати магнію добре сполучаються з антигіпертензивними, антиангінальними препаратами, лікарськими засобами пригнічуючого типу дії. Разом з тим підвищують токсичну дію іміпраміну, а також токсичність циклоспорину на серце. Рівень магнію в крові може зменшувати літій

Потреба в магнії особливо зростає в літньому віці, що зв'язано зі зниженням абсорбції в кишечнику. З віком вміст вільного й зв'язаного магнію падає в кісткових м'язах і тканинах мозку. Тому препарати магнію впливають на емоційний статус літніх хворих, зменшується помірно виражена систолічна дисфункція лівого шлуночка. й поліпшується скорочувальна робота серця. В

такому разі можна призначати як препарати магнію так і полівітамінні комплекси з магнієм перорально.

Застосування у хворих із серцевою недостатністю діуретиків і глікозидів наперстянки викликає додаткову втрату іонів магнію і калію. Петльові діуретики пригнічують транспорт магнію разом з Na^+ , Cl^- , K^+ у товстому сегменті висхідного коліна петлі Генле і викликають виражений діурез з посиленою екскрецією іонів Ca^{++} , Mg^{++} , K^+ . Тіазидові діуретики пригнічують реабсорбцію магнію разом з Na^+ і Cl^- в початковому сегменті дистальних каналців. Тривалий прийом тіазидових або петльових діуретиків викликає виражений внутрішньоклітинний дефіцит магнію і калію. Існуючі калійзберігаючі діуретики по-різному впливають на каналцевий транспорт магнію. Зокрема, тривале лікування спіронолактоном істотно підвищує концентрацію магнію і калію в сироватці крові. Серед неконкурентних антагоністів альдостерону тріамтерен меншою мірою, ніж амілорид, запобігає втраті магнію нирками. Магнієвімісні засоби знижують токсичність серцевих глікозидів. При насиченні серцевими глікозидами (а нерідко – при супутньому застосуванні діуретиків) можуть з'являтися аритмії, зумовлені збільшенням внутрішньоклітинного вмісту кальцію. Введення калію і магнію аспарагіату дозволяє запобігти надмірному надходженню кальцію всередину клітини і зменшити ймовірність аритмогенної дії серцевих глікозидів. При застосуванні діуретиків і серцевих глікозидів слід постійно контролювати і, за необхідності, коригувати рівень калію і магнію. Припускають також, що підвищення внутрішньоклітинної концентрації калію і магнію є одним із механізмів сприятливого впливу інгібіторів АПФ на виживання хворих із серцевою недостатністю. Істотно збільшується потреба в магнії при фізичних навантаженнях, у спортсменів у процесі тривалих тренувань, під час відповідальних змагань і при стресових ситуаціях, тому рекомендують прийом полівітамінних препаратів, що вміщують магній у відновному періоді після змагань.

Магній забезпечує фіксацію калію в клітинах, що також сприяє нормальній функції мембран, і підвищує ефективність фармакотерапії

артеріальної гіпертензії, аритмій. За допомогою магнію підтримується й підвищується внутрішньоклітинна концентрація калію, зберігається потенціал. Ця особливість визначає фармакодинамічні властивості: у встановлених дозах магній сповільнює скорочення гладких м'язів. При його введенні реалізується антитромботична активність (зменшується активність тромбоксану A_2 , активується синтез простагліцинів). Завдяки магнію також стабілізується фібриноліз, поліпшується перфузія тканин, у тому числі маточно-плацентарний кровообіг, розподіл в мембрані ненасичених жирних кислот. Дефіцит магнію виникає при зниженні його рівня в їжі або парентеральному харчуванні, при діареї, порушенні усмоктування, при ентероколітах, після резекції шлунка, при вагітності, під час годування груддю, при підвищенні фізичної активності, у період росту, реконвалесценції, при стресах, при прискореній екскреції кишечником, нирками, при хіміотерапії (пухлин, а також антибактеріальній, імуносупресивній), що потребує включення в фармакотерапію цих захворювань. Магній поліпшує гемопоез при захворюваннях нирок, при ендокринній патології (гіпертиреозидизм, гіперпаратиреозидизм, гіперальдостеронізм, діабет), під впливом шкідливих звичок. Нестача магнію викликає гіпертрофію гломерулярної зони кори наднирників, що збільшує секрецію альдостерону й спричиняється затримку рідини. Тому препарати магнію рекомендують включати як засоби супроводження при ендокринологічних захворюваннях. Засвоєння й транспорт глюкози взаємозалежний з рівнем магнію, що робить метал важливим для хворих діабетом, особливо інсулінорезистентного.

Магній здатний при призначенні хворим II типом діабету регулювати вміст цукру в крові. У результаті їхня потреба в таблетованих протидіабетичних препаратах звичайно знижується й навіть може повністю зникнути. Люди, піддані приступам гіпоглікемії, також можуть вирівнювати різкі підвищення й падіння концентрації цукру в крові. Хоча цей мінерал не має настільки ж ефективного впливу при діабеті I типу, він, проте, приносить певну користь, яку не слід зневажати.

Останнім часом спостерігається ренесанс застосування препаратів магнію при різних кардіологічних захворюваннях. Кардіопротекторний вплив іонів магнію доведений у багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях. Спектр клінічного використання препаратів магнію в кардіології досить широкий. Часто застосовують магнію сульфат, калію і магнію аспарагінат.

Аддитива магній (Additiva magnesium) – магнію карбонат. Випускається в таблетках для готування шипучого напою. Одна таблетка містить 625 мг магнію карбонату.

Препарат має спазмолітичну, антиаритмічну та антиагрегаційну дію. Регулює процеси переносу, зберігання й утилізації енергії, синтез білка й нуклеїнових кислот, іонний баланс у м'язах, у тому числі в м'язі серця. Нормалізує й активізує обмінні процеси.

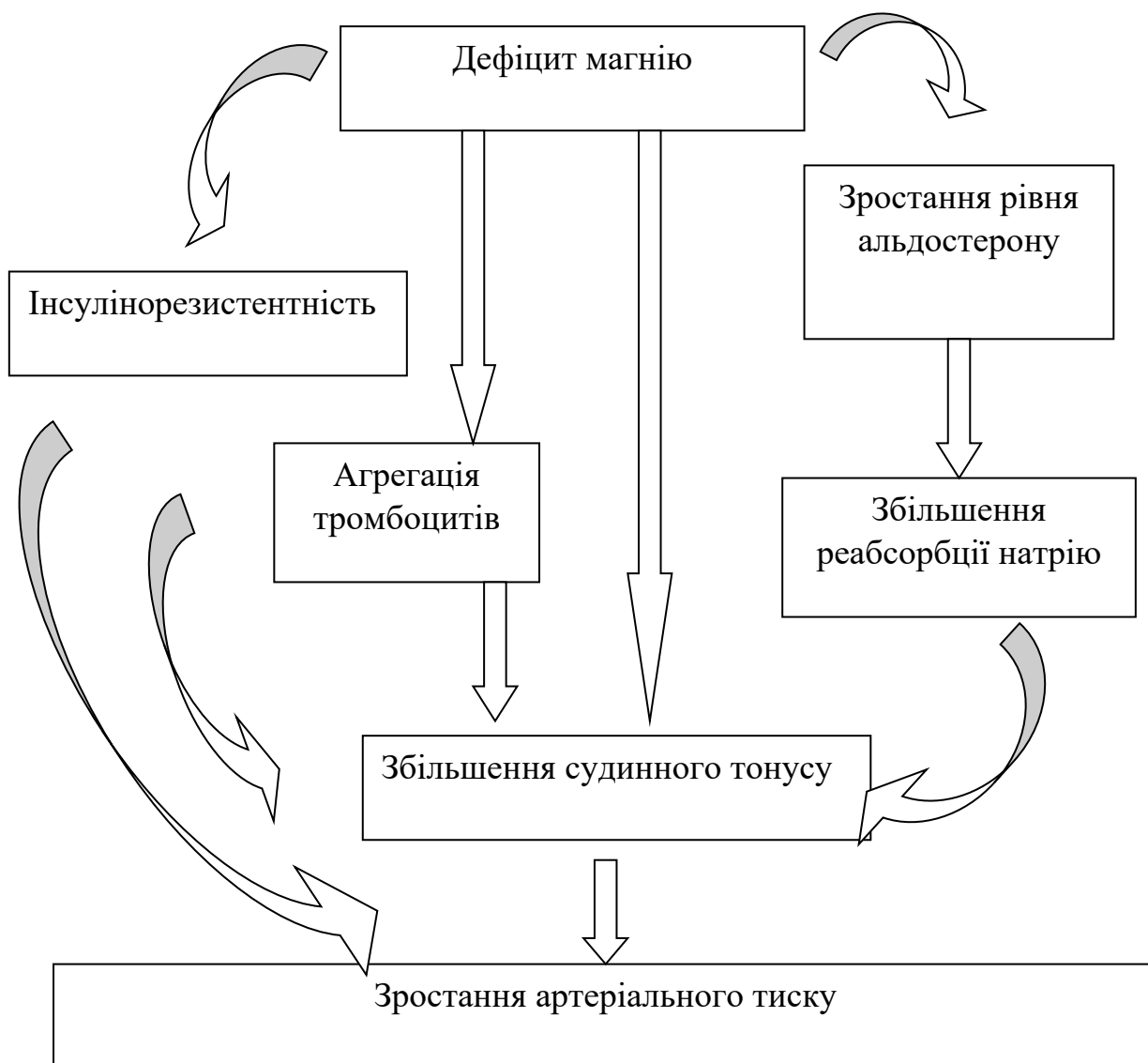


Рис. Взаємозв'язок між дефіцитом магнію та рівнем артеріального тиску

Показання: поповнення дефіциту магнію в організмі. За рахунок нормалізації вмісту магнію зменшуються стомлюваність, розлади сну, болі й спазми м'язів. Особливо показаний при інтенсивних заняттях спортом, іншому підвищеному фізичному навантаженню, у дітей у період швидкого росту. Крім того, препарат рекомендують для профілактики атеросклерозу, інфаркту міокарда, оксалатного уролітіазу.

Протипоказання: фенілкетонурія.

Спосіб застосування: 1 таблетку розчиняють у склянці води й приймають усередину 1 раз на добу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Варто враховувати, що фосфати, більші дози кальцію й надлишок ліпідів знижують засвоєння магнію в організмі. Препарат може зменшувати абсорбцію в кишечнику заліза, тетрацикліну, пероральних антикоагулянтів.

Побічні явища: рідко можуть виникати диспептичні розлади, метеоризм, запори.

Магнерот (Magnerot) – магнію оротат. **Форма випуску:** таблетки.

Фармакодинаміка. Магній – природний фізіологічний антагоніст кальцію – бере участь у катаболізмі й анаболізмі вуглеводів, білків, жирів і нуклеїнових кислот, в енергетичних процесах, проведенні нервового порушення, сприяє скороченням міокарда, пригнічує нейром'язову передачу, має спазмолітичну дію, підвищує стійкість до стресу. Оротова кислота регулює обмін речовин, активізує процеси росту й регенерації клітин, стимулює клітинну утилізацію магнію, сприяє прояву його метаболічних ефектів. Оротова кислота в комплексі з магнієм має позитивну терапевтичну дію на серце, дає чіткий анаболічний ефект, поліпшує енергетичні процеси в міокарді.

Показання: Магнерот застосовується в комплексній терапії всіх форм ІХС (стенокардія, інфаркт міокарда), при аритміях, магній залежних м'язових судомомах, артеріїтах. Препарат проявляє позитивний ефект при передчасних пологах і загрожуючому аборті. Показаний для профілактики й лікування атеросклерозу, гіперліпідемій, спастичних станів, у тому числі ангіоспазму.

Протипоказання: порушення функції нирок, сечокам'яна хвороба зі схильністю до утворення кальцій-магній-амоній-фосфатних конкрементів.

Спосіб застосування: призначається усередину. У перший тиждень лікування – по 2 таблетки 3 рази в день, потім – по 1 таблетці 2 – 3 рази в день. Курс лікування – 4 – 6 тижнів. Таблетки запивають невеликою кількістю рідини. Магнерот може призначатися під час вагітності й у період годівлі грудьми. При одночасному застосуванні із препаратами заліза, тетрацикліну, натрію фториду варто мати на увазі, що магній може знизити їхнє засвоєння. У подібних випадках рекомендується, щоб інтервал між прийомом препаратів магнію й зазначених препаратів становив не менш 2 – 3 години. При нічних судомах м'язів гомілки вживають 2 – 3 рази, запиваючи рідиною.

Побічні явища: звичайно добре переноситься, істотних побічних ефектів при використанні оротової кислоти і її солей, зокрема, магнерота не виявлено. Рідко можуть з'являтися нестійкий стілець, діарея (при прийманні високих доз).

Особливості застосування. Магнерот можна застосовувати тривалий час. Варто враховувати, що до дефіциту магнію в організмі можуть приводити захворювання ЖКТ; споживання харчових продуктів зі зниженим вмістом магнію; хронічний алкоголізм (через зменшення реабсорбції магнію в ниркових каналцях і посилення виведення магнію з організму); прийом деяких лікарських препаратів (пероральні контрацептиви, діуретики, міорелаксанти, глюкокортикоїди, інсулін); стану, що вимагають підвищеного споживання магнію (гіподинамія, стрес, вагітність). *Вагітність і лактація.* Можливе застосування Магнерота при вагітності й у період лактації (грудного вигодовування) за показниками, оскільки в ці періоди потреба в магнії значно збільшується. Якщо його вміст не збалансований, то це може привести до невиношення вагітності.

Передозування. Симптоми: можливе посилення проявів описаних побічних ефектів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Магній, що входить до складу Магнерота, утрудняє абсорбцію заліза, тетрацикліну й натрію фториду, у

зв'язку із чим інтервал між прийомом даних препаратів повинен становити 2 – 3 год.

Магнію карбонат (Magnesii carbonas) – магнію карбонат основний або гідрат. Препарат має антацидну, противиразкову дію, стимулює перистальтику кишечника.

Випускається в порошках і таблетках по 0,5 г. Магнію карбонат нейтралізує соляну кислоту шлункового соку. Іони магнію підвищують осмотичний тиск у просвіті кишечника, збільшують його обсяг і прискорюють пасаж кишкового вмісту. При прийманні усередину практично не всмоктується.

Показання: гіперацидність шлункового соку, шлунково-стравохідний рефлюкс, езофагіт, гастрит, дуоденіт, панкреатит, ерозивно-виразкові поразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, запори. Можна застосовувати зовнішньо, як присипку.

Входить до складу таблеток «Вікалін», «Вікаір», «Ренні»

Протипоказання: фенілкетонурія.

Спосіб застосування: призначається усередину 2 – 3 рази в день: дорослим – по 1 – 3 г

При одночасному прийомі сповільнює всмоктування аміназину, барбітуратів, бутадіону, глюкокортикоїдів, препаратів заліза (утворить нерозчинні солі), м-холіноблокаторів, сульфаніламідів, тетрациклінів, циметидину. Створює оптимальні умови для дії ферментів (і їхніх препаратів) підшлункової залози; зменшує ульцерогенність НПЗС. Фосфати, більші дози кальцію й надлишок ліпідів знижують засвоєння магнію.

Побічні явища: рідко можуть виникати диспепсія, діарея.

Магнію оксид (Magnesii oxydum). **Синоніми:** Магнезія палена, Magnium oxide, Magnesia usta, Magnesium oxydatum, Magnium oxydatum. Випускається в порошках і таблетках по 0,5 г.

Магнію оксид є одним з представників антацидних засобів, здавна застосовуваних для зниження підвищеної кислотності шлункового соку (при гіперацидних гастритах, виразковій хворобі шлунка й 12-перстної кишки).

Має антацидну, противиразкову, протизапальну дію, стимулює перистальтику кишечника. З'єднуючись із водою, утворює гідроксид, нейтралізує соляну кислоту шлункового вмісту з утворенням магнію хлориду, збільшує осмотичний тиск у просвіті кишечника, підсилює перистальтику. При прийомі усередину не всмоктується. Антацидна дія не супроводжується вторинною гіперсекрецією, явищ зворотного ефекту також не спостерігається, оскільки виділення вуглекислого газу не відбувається, тому антацидна дія магнію оксиду не супроводжується вторинною гіперсекрецією. Переходячи в кишечник, магнію хлорид дає помірний проносний ефект. Може застосовуватися при отруєнні кислотами, а також як легке проносне.

Показання: гіперацидність шлункового соку, шлунково-стравохідний рефлюкс, езофагіт, гастрит, дуоденіт, панкреатит, ерозивно-виразкові поразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, запори, отруєння кислотами, профілактика оксалатного уролітіазу.

Спосіб застосування: при підвищеній кислотності шлункового соку призначається усередину по 0,25 – 0,5 – 1 г, а з метою одержання дії, що попускає, або при отруєнні кислотами – по 3 – 5 г на прийом. Для одержання антацидної дії препарат приймають за півгодини до їди. Однак у такому випадку при прийманні натще антацидний ефект триває близько 30 хв. Тривалість антацидної дії збільшується до 3 – 4 ч, якщо магнію оксид приймається після їжі. Тому для тривалого антацидного ефекту препарат доцільно приймати через 1 і 3 ч після їжі. Таблетки перед уживанням варто ретельно подрібнювати.

Магнію оксид є складовою частиною препарату *Алмагель*.

Є дані, що магнію оксид у сполученні з вітаміном В₆ (піридоксин) має інгібуючий вплив на утворення оксалату кальцію. Тому сумісне застосування цих препаратів може бути ефективним для профілактики оксалатного уролітіазу: 0,3 г магнії оксиду 3 рази в день; внутрішньом'язево по 1 мл 5% розчину піридоксину через день. Курс лікування – 1 – 2 місяця.

Побічні явища: рідко можуть виникати диспепсія.

Магнію пероксид (Magnesii peroxydum). Суміш магнію оксиду (85%) з магнію пероксидом (15%). **Синоніми:** Магнію пергідроль, Magnesium peroxydatum, Magnium peroxydatum.

Застосовується при диспепсії, бродильних процесах у шлунку й кишечнику, проносі. Ефект частково пов'язаний з дією магнію оксиду, частково – з утворенням пероксиду водню при розчиненні препарату в кислому вмісті шлунка.

Призначається по 0,25 – 0,5 г 3 – 4 рази в день незалежно від прийому їжі.

Анацид (Anacid) – суспензія, що містить в 5 мл по 0,25 г магнію гідроксиду й алюмінію гідроксиду. В 10 мл «композиційній» суспензії міститься 0,2 г магнію гідроксиду, 0,38 г алюмінію гідроксиду й 0,02 г оксетазину (Oxetazine, Oxetacaine), що володіє місцево-анестезуючою й противиразковою активністю.

Випускається у флаконах і в пакетиках по 5 мл.

Показання: виразкова хвороба шлунка й 12-перстної кишки у фазі загострення, ерозії слизової оболонки шлунка, езофагіт, гастрит.

Спосіб застосування: приймають до 5 – 6 разів у день по 5 – 10 мл у проміжках між прийомами їжі.

Магнію сульфат (Magnesii Sulfas). Тривіальна хімічна назва: гірка сіль. Випускається в порошку та ампулах 20% або 25% по 5, 10, 20 мл.

Безбарвні призматичні кристали, що вивітрюються на повітрі, легкорозчинні у воді й практично нерозчинні в спирті. Водні розчини мають гірко-солоний смак.

Форма випуску: порошок, розчин для ін'єкцій.

Фармакологічні властивості: іони магнію володіють широким спектром дії на організм. Магнію сульфат при прийманні всередину має жовчогінну й проносну дію, при парентеральному введенні – депримує вплив на функцію центральної нервової системи. Залежно від дози може спостерігатися седативний, проти судомний, снодійний або наркотичний ефекти. Препарат може поліпшувати мозковий кровообіг [Derales A.J. et al., 1991]. Пригнічує вивільнення медіаторів (переважно ацетилхоліну) у центральній нервовій

системі і периферичних синапсах, сповільнює нервово-м'язову провідність, знижує рівень артеріального тиску (особливо на при артеріальній гіпертензії, володіє спазмолітичним ефектом. Знижує збудливість дихального центра; при введенні у високих дозах може викликати пригнічення дихання. Виводиться переважно із сечею. При хворобі Рейно препарат відновлює рівень нейромедіаторів (норадреналіну, натрійуретичного пептиду), корегує імунореактивність.

Показання: у якості седативного, спазмолітичного, проносного, жовчогінного засобу, на ранніх стадіях гіпертонічної хвороби, при гіпертонічному кризі, еклампсії, судомному синдромі (еклампсія, епілептичний статус), знеболюванні пологів, як антидот при інтоксикації ртуттю, миш'яком, тетраетилсвинцем, солями барію.

Спосіб застосування та дози: при АГ I-II стадії вводять щодня в/м по 5 – 10 – 20 мл 20% або 25% р-на. На курс лікування – 15 – 20 ін'єкцій. При цьому поряд з зниженням рівня АТ може спостерігатися зменшення проявів стенокардії. При гіпертонічному кризі вводять в/м або в/в струйно (повільно) по 10 – 20 мл 20 – 25% р-на. При судомних станах в/м вводять 5 – 10 – 20 мл 25% р-на. При свинцевій кольці й затримці сечовипускання в/м вводять 5 – 10 мл 10 – 20% р-на, а в/в – 5 – 10 мл 5% р-на (призначають також у вигляді клізми). У якості жовчогінного засоби призначають усередину по 1 столовій ложці 20 – 25% р-на 3 рази у добу. Для дуоденального зондування вводять через зонд 50 мл теплового 25% р-на або 100 мл 10% р-на. Як антидот магнію сульфат застосовують: при отруєнні солями барію – промивання шлунка 1% р-ном (або усередину 20 – 25 м препарату в 200 мл води); при інтоксикації ртуттю, миш'яком, тетраетилсвинцем – внутрішньовенно по 5 – 10 мл 5 – 10% р-на.

Противоказання: артеріальна гіпотензія, пригніченні дихального центра, кахексії.

Побічні ефекти: при парентеральному введенні можливі нудота, пригнічення дихання (див. *Передозування*).

Особливості застосування: при знеболюванні пологів варто враховувати можливість пригнічення скорочувальної здатності м'язів матки, що вимагає

застосування лікарських засобів, які підвищують скоротливу активність міометрію.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами: препарати кальцію мають антагоністичну дію стосовно препаратів магнію. Магнію сульфат посилює ефекти інших засобів, пригнічуючих ЦНС. Глікозиди наперстянки підвищують ризик виникнення порушень провідності та можливість розвитку атріовентрикулярної блокади. Міорелаксанти і ніфедипін посилюють нейром'язову блокаду. Барбітурати, наркотичні анальгетики, антигіпертензивні препарати підвищують можливість пригнічення дихального центру. Фармацевтично несумісний з солями кальцію, алкоголем у високих концентраціях, карбонатами, бікарбонатами, фосфатами, лужними металами, кліндаміцина фосфатом, поліміксином, гідрокортизону-натрію сукцинатом, новокаїном, саліцилатами.

Передозування: пригнічення дихання усувають в/в введенням 5 – 10 мл 10% р-ну кальцію хлориду, інгаляцією кисню.

Магнію цитрат (Magnesii citras). Форма випуску – порошок.

Фармакодинаміка. Магнію цитрат поповнює дефіцит магнію в організмі, нормалізує обмінні процеси, зменшує збудливість нейронів.

Показання. Дефіцит магнію в організмі, в тому числі при частому прийомі проносних засобів, алкоголю, значних психічних і фізичних навантаженнях.

Спосіб застосування та дози. Всередину приймають по 300 – 450 мг/добу, розчинивши 50 мг у склянці води.

Протипоказання. Гіперчутливість, гіпермагніємія.

Побічна дія. При тривалому прийомі в значних дозах може виникати діарея.

Особливості застосування. При частому вживанні проносних засобів, алкоголю, значних фізичних та психічних навантаженнях потреба в магнії зростає.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Спостерігаються антагоністичні взаємовідносини з препаратами кальцію.

Магне-В₆ (Magne-B6) Форма випуску: таблетки: магнію лактат дигідрат 470 мг; піридоксину гідрохлорид 5 мг. Р-н д/внутр. застосування, ампули: магнію лактат дигідрат 186 мг; магнію підолат 936 мг; піридоксину гідрохлорид 10 мг.

Фармакологічні властивості: в організмі магній головним чином перебуває внутрішньоклітинно у вигляді катіона. Знижує збудливість нейронів і гнітить нервово-м'язову передачу. Іони магнію беруть участь у багатьох ферментативних процесах. Спектр дії Магне-В₆ більше широкий у порівнянні з іншими препаратами, а його складові (піридоксину гідрохлорид і магній) взаємно поліпшують фармакодинаміку й фармакокінетику. Так, піридоксину гідрохлорид що є кофактором ферменту, приймає участь у багатьох реакціях обміну речовин організму, прискорює усмоктування магнію в травному каналі, бере участь у транспорті магнію, підвищує концентрацію магнію в крові й еритроцитах, підвищує проникність клітинних мембран, зменшує екскрецію магнію із сечею. Магній активує процеси біотрансформації піридоксину гідрохлориду.

Дефіцит магнію може бути первинним – внаслідок вродженої аномалії обміну магнію або вторинним – внаслідок недостатнього надходження з їжею (недостатність харчування, алкоголізм, при парентеральному харчуванні), порушення абсорбції в травному тракті (діарея, шлунково-кишковий свищ, гіпаратиреоїдизм), посиленої екскреції із сечею (ушкодження каналців, поліурія, передозування діуретиків, пієлонефрит, первинний гіперальдостеронізм, лікування цисплатином). Неспецифічними клінічними проявами дефіциту магнію є тремор, м'язова слабкість, тетанія, атаксія, гіперрефлексія, психічні порушення (дратівливість), порушення сну, розладу травлення (діарея), порушення ритму серця (екстрасистолія, тахікардія). Комбінація вітаміну В₆ і магнію доцільна в силу наступних причин: вітамін В₆ і магній доповнюють фармакологічну дію один одного; вітамін В₆ підвищує концентрацію магнію в плазмі крові й еритроцитах і зменшує екскрецію магнію із сечею; магній активує процес біотрансформації піридоксину гідрохлориду у його активний метаболіт піридоксаль-5-фосфат у печінці. Комбіноване

застосування вітаміну В6 і магнію компенсує дефіцит цих речовин, що виникає при неповноцінному харчуванні, синдромі мальабсорбції, надлишковому виділенні й забезпечує оптимальне надходження магнію, підвищуючи його абсорбцію в кишечнику й надходження усередину клітин за рахунок утворення хелатного комплексу вітамін В6-магнії-амінокислоти. Вміст магнію в організмі в середньому становить 17 моль/кг, 99% його перебуває у внутрішньоклітинному просторі. Магній всмоктується переважно в тонкому кишечнику (до 40 – 50% магнію, що надійшов з їжею). Приблизно 2 / 3 внутрішньоклітинного магнію розподіляється в кістковій тканині, інша його кількість – у гладких, посмугованих м'язах і в еритроцитах. Приблизно 1 / 3 магнію, що надходить із їжею, виводиться із сечею. У нирках клубочковою фільтрації піддається до 70% магнію плазми крові, 95 – 97% його реабсорбується в ниркових канальцях. Піридоксин в організмі окисляється до піридоксалу або знаходиться у формі піридоксаміну. У результаті фосфорилування утворюється піридоксальфосфат, що є активною формою піридоксину й бере участь у метаболічних процесах.

Показання: помірно виражений дефіцит магнію – при затриманні в сироватці крові в межах 12 – 17 мг/л (1 – 1,4 мекв/л або 0,5 – 0,7 ммоль/л). При вираженому дефіциті магнію (рівень у сировотку крові менш 12 мг/л (1 мекв/л або 5 ммоль/л) і порушенні всмоктування лікування необхідно починати із застосування лікарських форм для в/в введення.

Спосіб застосування і дози: дорослим та людям літнього віку призначають усередину по 6 – 8 таблеток або уміст 3 – 4 ампул у добу в 2 – 3 прийоми під час їжі. Людям літнього віку призначають усередину по 5 – 7 таблеток або уміст 3 ампули у добу в 2 – 3 прийоми під час їжі. Уміст ампули розводять в 1 / 2 склянки води. Лікування варто припинити відразу ж після нормалізації рівня магнію в сироватці крові.

Противоказання: підвищена чутливість до препарату, важка ниркова недостатність (кліренс креатиніну нижче 30 мол/хв), вік до 6 років.

Побічні ефекти: шкірно-алергійні реакції, рідко – діарея й біль в епігастральній області.

Особливості застосування: при супутньому дефіциті кальцію дефіцит магнію повинен бути усунутий до початку введення препаратів кальцію. У випадку ниркової недостатності середнього ступеня важкості препарат необхідно застосовувати з обережністю щоб уникнути ризику розвитку гіпермагнієміи.

В ампулах міститься натрію дисульфід, що може приводити до розвитку алергійних реакцій, у тому числі анафілактичних, або підвищувати вага їхнього плинину, особливо в пацієнтів групи ризику. Немає підстав думати, що прийом препарату до періоду вагітності становить небезпеку для плода. Не рекомендується застосовувати препарат у період годівлі грудьми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами: не слід призначати одночасно із препаратами фосфатів або солей кальцію (інгібують абсорбцію магнію в травному тракті); при спільному прийомі тетрациклінових антибіотиків і Магне-В₆ слід дотримуватися 3-годинного інтервалу між прийомі цих препаратів. Не рекомендується одночасне застосування з ліводопой, якщо її не використовують одночасно з периферичними інгібіторами допа-декарбоксілази.

Передозування: при нормальній функції нирок пероральний прийом магнію у високих дозах звичайно не викликає токсичних реакцій, однак при вираженій нирковій недостатності може розвиватися інтоксикація. Токсичні реакції в основному залежать від рівня магнію в сироватці крові: артеріальна гіпотензія, нудота, блювота, пригнічення ЦНС, гіпорексія, зміни на ЕКГ, пригнічення дихання, анурія, кома, зупинка серця.

Ритмокор (Rhythmocor). **Склад:** 1 мл розчину містить магнію глюконату 0,0833 г, калію глюконату 0,0167 г.

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій, капсули.

Фармакодинаміка. Препарат проявляє метаболічну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу, антиаритмічну дію. Метаболічна активність зумовлена активацією окисно-відновних ферментів клітини, підвищенням рівня аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) та креатинфосфату. Зазначений ефект препарату сприяє оптимізації функціонування іонних насосів клітин. Одним із механізмів впливу препарату на клітини в умовах ішемії та гіпоксії є

пригнічення інтенсивності процесів вільнорадикального окислення білків і перекисного окислення ліпідів. Застосування препарату при станах, пов'язаних з активацією вільно-радикальних реакцій, супроводжується зменшенням проникності клітинних мембран. Завдяки зазначеній дії та вмісту іонів магнію і калію препарат виявляє антиаритмічну дію та потенціює клінічну ефективність антиаритмічних засобів.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення 95% препарату протягом 48 год метаболізується. Швидко адсорбується з травного каналу. Максимум концентрації визначається через 1 – 1,5 години. Протягом 48 годин 95% препарату підлягає метаболізму. Продукти метаболізму виводяться нирками.

Показання для застосування. Препарат показаний при порушеннях ритму серця, у тому числі пов'язаних з інтоксикацією серцевими глікозидами, при пароксизмах фібриляції/тріпотіння передсердь з нормотакісистолею шлуночків гострому інфаркті міокарда, шлуночкової екстрасистолічній аритмії, тахікардії, «пірует»-тахікардії, особливо при порушеннях електролітного обміну (гіпокаліємія, гіпомагніємія). Препарат застосовують також при лікуванні ішемічної хвороби серця. Препарат може застосовуватись при лікуванні запальних захворювань серцевого м'яза (міокардитів), гіпокаліємії, спричиненої застосуванням салуретичних засобів.

Спосіб застосування та дози. Дорослим та людям літнього віку Ритмокор призначають 1 – 3 рази на добу внутрішньовенно, шляхом струминного введення 5 – 10 мл, попередньо розведених у 10 мл ізотонічного розчину хлориду натрію або 5 % розчину глюкози. Препарат також застосовується внутрішньовенно краплинно: 5 – 20 мл препарату розводять у 50 – 400 мл ізотонічного розчину хлориду натрію або 5 розчину глюкози. Зазвичай курс лікування становить 10 – 14 діб. Для лікування «пірует»-тахікардії препарат вводять внутрішньовенно, струминно 10 – 20 мл, попередньо розведених у 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози, після чого переходять на внутрішньовенну краплинну інфузію: 5 – 20 мл препарату розводять у 50 – 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 5 % розчину

глюкози. Капсули приймають всередину по 1 – 2 капсули за 10 – 15 хвилин до їжі 3 – 4 рази на добу. В більш важких випадках можна приймати по 3 капсули 3 рази на добу. Через 5 – 7 днів дозу зменшують до 1 капсули на добу. Тривалість курсу лікування встановлюють індивідуально.

Побічна дія. Препарат добре переноситься, побічні ефекти розвиваються дуже рідко. В окремих випадках в осіб з підвищеною індивідуальною чутливістю до препарату при його застосуванні можливі відчуття жару в усьому тілі, запаморочення та сонливість. Рідко спостерігаються алергічні реакції (кропивниця). Після відміни препарату всі побічні ефекти швидко минають. При алергічних проявах призначають десенсибілізувальну терапію.

Протипоказання. Кардіогенний шок, систолічний тиск у дорослих нижче 90 мм рт.ст., атріовентрикулярна блокада II – III ступеня, коматозні стани нез'ясованої етіології, декомпенсовані форми цукрового діабету, гостра та хронічна ниркова недостатність II – IV ступеня, гіперкаліємія і гіпермагніємія.

Передозування. При внутрішньовенному застосуванні значних доз препарату можливі прояви підвищеної чутливості до медикаменту, а також прояви гіперкаліємії та гіпермагніємії, які можуть виявлятися парестезією, зниженням сухожильних рефлексів, тремтінням, пригніченням дихання. Для зменшення проявів гіпермагніємії застосовують препарати кальцію.

Особливості застосування. При призначенні Ритмокору хворим на цукровий діабет необхідно врахувати можливість визначення хибно підвищеного рівня глюкози при використанні ортотолуїдинового методу через наявність у препараті глюконової кислоти. В процесі лікування препаратом необхідно проводити контроль рівня калію та магнію в сироватці крові.

Питання про застосування препарату в періоди вагітності та лактації визначається індивідуально, зваживши співвідношення користь/ризик.

Одна ампула (5 мл або 10 мл) препарату містить відповідно 0,008 або 0,016 хлібної одиниці.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При одночасному застосуванні Ритмокору з антиаритмічними, гіпотензивними засобами спостерігається взаємне підсилення активності препаратів. При одночасному застосуванні з

калійзберігаючими діуретиками та інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту необхідно контролювати рівень калію та магнію в сироватки крові.

Спостерігають наступні причини й варіанти дефіциту магнію:

а) зниження споживання:

- знижений вміст в «цивілізованій їжі»;
- дієтичні обмеження;
- парентеральне харчування з низьким вмістом магнію;

б) знижена кишкова резорбція:

- тривала діарея;
- синдром порушення усмоктування;
- ентеропатії;
- стан після резекції кишечника;
- знижена резорбція через високе споживання кальцію, високого вмісту жиру в їжі, великої кількості алкоголю;

в) підвищена потреба:

- вагітність і годування груддю;
- підвищена фізична активність, а також потовиділення;
- дитячий вік;
- період реконвалесценції після вірусних і бактеріальних захворювань;
- постійні стреси;

г) підвищене виведення магнію:

- шлунково-кишковим трактом (блювота, тривалі діареї, зловживання проносними засобами, синдром мальабсорбції);
- нирками (нефротичний синдром, втрата солей, нирковий ацидоз, діабетична нефропатія, терапія діуретиками, діаліз, діуретична фаза гострої ниркової недостатності);
- при хіміотерапії пухлин, наприклад, циклоспорином, цисплатином;
- при антибактеріальній (аміноглікозиди), протитуберкульозній, імуносупресивній терапій;

д) ендокринні причини дефіциту магнію:

- гіпертиреозидизм;

- гіперпаратиреоїдизм;
- гіперальдостеронізм;
- діабет.

Встановлено достовірний прямий зв'язок дефіциту магнію й атерогенними дисліпідеміями . Відзначено, що застосування препаратів магнію в пацієнтів з гіпомагніємією приводить до зниження вмісту ліпопротеїдів низької щільності. У деяких дослідженнях показано, що іони магнію необхідні для синтезу циклічної АМФ, яка володіє вазодилатируючою дією. У зв'язку із цим, передбачається, що гіпомагніємія є одним з патогенетичних ланок у розвитку вазоспастичної стенокардії. Встановлений вірогідний взаємозв'язок аритмій при цьому захворюванні й активності мембранної Na-K-АТФ-ази еритроцитів. Застосування препаратів магнію на ранніх етапах терапії запобігало розвитку реперфузійних ускладнень.

На сьогодні не існує єдиної думки про взаємозв'язок між вмістом магнію в організмі й розвитком артеріальної гіпертензії. Магній – другий за вмістом, після калію, катіон внутрішньоклітинного простору. Установлено, що хворі на артеріальну гіпертензію, як правило, споживають магнію на 20% менше, ніж здорові люди .Таким чином, дефіцит магнію є одним з факторів прогресування артеріальної гіпертензії. Магній не тільки понижує тиск при есенціальній, але і при легеневої гіпертензії .

Механізми підвищення артеріального тиску при дефіциті магнію різноманітні: активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, порушення іонного транспорту, застосування деяких антигіпертензивних препаратів (антагоністів калію й діуретиків) , порушення еластичних властивостей аорти, підвищення чутливості судинної стінки до стресу .

Деякі дослідників відзначають зворотну залежність між концентрацією магнію і рівнем артеріального тиску в пацієнтів з есенціальною гіпертензією. Передбачається, що дефіцит магнію активує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, сприяючи розвитку артеріальної гіпертензії.

В основі гіпотензивної дії магнію лежать депресивний вплив на центральні механізми регуляції артеріального тиску, пригнічення пресорних

рефлексів, часткова блокада проведення нервових імпульсів, зменшення виділення катехоламінів, альдостерону, зниження чутливості судин до пресорних агентів, а також пряма вазодилатуюча дія. При цьому, максимальний терапевтичний ефект солей магнію відзначений при симптоматичних артеріальних гіпертензіях, обумовлених захворюваннями нирок.

Іони магнію необхідні для синтезу циклічного АМФ, який проявляє вазодилатуючу дію. Встановлений зв'язок між виникненням аритмій і активністю мембранної Na-K-АТФ-ази еритроцитів .

Таким чином, магній є універсальним регулятором біохімічних і фізіологічних процесів у людини. Визначення його вмісту в біологічних рідинах і в біопсійному матеріалі дозволяє вірогідно судити про баланс магнію. Причини дефіциту магнію різноманітні (у тому числі і ятрогенні). Гіпомагніємія є одним з патогенетичних механізмів, що визначають виразність клінічної симптоматики й імовірність розвитку ускладнень при ІХС. З огляду на антиаритмічну, судинорозширювальну й кардіопротекторну дію препаратів магнію, їхнє використання в комплексній терапії хворих з ішемією міокарда може сприяти підвищенню ефективності лікування таких пацієнтів.

Незважаючи на відсутність у цей час єдиної думки про взаємозв'язок дефіциту магнію й рівня артеріального тиску, деякі дослідники рекомендують застосовувати мінеральні солі, збагачені магнієм, або препаратів, що містять даний біометал у хворих з артеріальною гіпертензією .

Метаболітні та метаболітотропні препарати широко впроваджуються в геронтологічну практику завдяки здатності корегувати процеси обміну речовин, функцію життєво важливих органів без впливу на гемодинаміку.

РОЗДІЛ VI

АНТИОКСИДАНТИ

В патогенезі більшості хвороб нервової, серцево-судинної системи, печінки важливу роль грає оксидативний стрес, який включає вільно радикальне та перекисне окиснення ліпідів та веде до пошкодження мембран і загибелі клітин [2, 6, 10, 12, 13, 17, 18, 19, 25, 27, 31, 37, 38, 40, 41, 42, 54, 55, 56].

Антиоксидантні засоби – речовини природного або синтетичного походження [9, 21], які взаємодіють не тільки з ліпідними радикалами («прямі» антиоксиданти), але і гальмують оксидативний стрес шляхом впливу на одну або кілька стадій утворення активних форм кисню, реактивують антиоксидантні ферменти.

Виходячи з перерахованих вище уявлень про механізми ініціювання та протікання оксидативного стресу, всі відомі антиоксидантні засоби можна розділити за механізмом дії на наступні групи [3]:

- I – Інгібітори основних шляхів утворення активних форм кисню:
 - інгібітори ксантиноксидази (алопуринол, фебуксостат) [22];
 - інгібітори NO-синтази (7-нітроіндазол і 1-(2-флюорометілфеніл)-імідазол, N--нітро-L-аргінін,) [24, 33, 34, 40, 49, 57]
- II – Скавенджери активних форм кисню:
 - скаведжери супероксидрадикалу (сечовина, тіотриазолін, тіосечовина, церулоплазмін, нікотинова кислота і її похідні, препарати нано міді);
 - скаведжери гідроксилрадикала (манітол, етанол, диметилсульфоксид, альбумін, триптофан, суспензія міді, L-метіонін) [11, 12, 14, 16, 26, 36, 47, 45, 46, 50];
 - скаведжери синглетного кисню (гістидин, похідні фенилалкіламінов);
 - скавенджери NO і його дериватів (глутатіон, метіонін, унітіол, тіотриазолін, п-нітрофеніл-трет-бутан) [26, 51];
- III – Скавенджери вільних радикалів жирних кислот і гідроперекисів ліпідів («прямі» антиоксиданти) [48, 60];

- похідні 6-оксіхроманов (а-токоферолу ацетат, а-токоферолу сукцинат, а-токоферолу фосфат, тролокс);
- похідні 3-;6-оксопііідінов, 1,4-дигідропіримідини і 1,2-дігідрохінолінов (емоксипін, мексидол, німотоп, сантохін (Етоксіквіна));
- похідні фенолів і поліфенольні сполуки (ионол, фенозан і його літєві, натрієві і калієві солі, різні поліфенольні рослинні комплекси чебрецю, гвоздики, материнки та інших рослин [35];
- флаваноїди і їх препарати (фламин, фламікор, кверцетин, рутин, елтон і інші);
- алифатические і ароматичні сірковмісні сполуки (метіонін, унітіол, глутатіон, тіотриазолін, гептрал, ацетилцистеїн, сірковмісні похідні піперидину);
- похідні оксикислот (галова, хлорогенова, кофеїнова, п-оксибензойних, аскорбінова і інші кислоти, галлоаскорбат);
- убіхінон (убіхінон, коензим Q₁₀);
- селеніти (селеніт натрію, Se-метіонін, Se-глутатіон);
- ретинол і β -каротини.
- IV – хелатор мікроелементів, особливо металів d-підгрупи (трилон Б, купреніл, дісферал, унітіол, пектини).
- V – Рекombінантні препарати антиоксидантних ферментів (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидази).
- VI – Рекombінантні препарати факторів регулюючих експресію ендогенних антиоксидантів (препарати HSP70, HIF, глуторедоксин)

З усіх перерахованих вище груп найбільшого поширення знайшли прямі антиоксиданти. До цієї групи належать токофероли, дибунол, убінон. З існуючих восьми видів токоферолов, найбільшою антиоксидантною активністю має а-токоферол [28, 32].

Найбільш повно вивчена антиоксидантна активність а-токоферолу на експериментальних моделях ішемії міокарда і в клініці при інфаркті міокарда. а-токоферолу ацетат знижує ступінь порушення функції ультраструктури

міокарда, збільшує процес виживання тварин, знижує інтенсивність оксидативного стресу, про що свідчило зниження кінцевого продукту – малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові. Відомо, що а-токоферолі успішно застосовувалися в якості антимуагенів, вони мають протекторний ефект щодо хімічно індукваного мутагенезу на мікроорганізмах і клітинах ссавців *in vitro* і *in vivo*. Крім того, в експериментах *in vivo* показано, що а-токоферол захищав ДНК клітин мозку щурів від шкідливої дії метилетилкетонпероксиду, сильного індуктору вільних радикалів. Недоліком а-токоферолу є неповна інактивація вільних радикалів [58]. Поруч досліджень виявлено, що постійний прийом а-токоферолу після 65 років в дозі 200 – 400 МО на добу значно знижує ризики серцево-судинної катастрофи (інсульт, інфаркти), а також позитивно впливає на рівень атерогенних ліпопротеїдів. Примене а-токоферолу особами старше 75 років в дозі 100 – 200 МО може посилювати терапевтичну ефективність нейротрофічних церебропротекторів, рацетамів і антихоліноестеразних засобів. Показано, що літні люди, які споживають а-токоферол навіть в мінімальній дозі 25 – 50 МО менше страждають конітивно-мнестическими розладами.

Дибунол є ліпофільним, просторово екранованим фенолом. Взаємодіючи з вільними радикалами, дибунол утворює сполуки, стабілізовані двома трет-бутильними групами, і, на відміну від токоферолів, утворює стабільні радикали, тобто запобігає подальше ініціюванню ланцюгової реакції, що обумовлює його високу антиоксидантну активність [2].

Доведено ефективність застосування дибунула при ішемії міокарда та головного мозку. Так, введення дибунула щурам з ішемією головного мозку збільшувало виживання тварин, гальмувало накопичення маркерів оксидативного стресу в тканинах мозку при незмінній активності АТ ферментів. На моделі інфаркту міокарда показано, що дибунол в дозі 120 мг/кг знижує накопичення кінцевих продуктів СРО в міокарді і зменшує зону некрозу. Однак відзначено, що дибунол в дозі 500 мг при хронічному введенні викликав токсичні ефекти. Високі дози дибунула пошкоджували транспорт Ca_2^+

в мембранах скелетних м'язів, викликали агрегацію тромбоцитів, гемоліз еритроцитів.

Іншою групою «прямих» антиоксидантів є похідні оксіпіридинів. Встановлено, що антиоксидантна активність оксіпіридинів залежить від полярності гідроксигрупи і введення в молекулу електронно-донорних замісників [19].

В даний час в клінічній практиці знайшли застосування три препарати антиоксидантної дії, похідних 3-оксіпіридину – Емоксипін, Бексидол (гідрохлорид і сукцинат 3-окси-6-метил-2-етилпіридину). Вперше Емоксипін був застосований в очній практиці для лікування внутрішньоочних крововиливів, діабетичної ретинопатії, тромбозу центральної вени сітківки та її гілок, ускладненої міопії [39].

Надалі, Емоксипін стали успішно застосовувати при лікуванні інших захворювань, що супроводжуються посиленням процесів СРО (інфаркт міокарда, шкірні захворювання, глаукома і т.д. Призначення емоксипину при гострому інфаркті міокарда призводить до стабілізації мембран кардіоміоцитів, нормалізує метаболізм серцевого м'яза. Мексидол, подібно емоксипину, є інгібітором вільних радикалів, але має більш вираженим протиішемічну дію, а по антиоксидантній дії перевершує дибунол. Мексидол останнім часом широко використовується. Висока нейропротективна активність мексидолу встановлена на моделях оклюзивного порушення мозкового кровообігу [8]. Мексидол знижував летальність тварин, прояви неврологічного та когнітивного дефіциту, достовірно знижував кількість дегенеруючих і апоптично змінених нейронів в корі і гіпокампі [15]. При застосуванні мексидола відзначається підвищення активності СОД, зменшення утворення маркерних продуктів окисної модифікації білків і фосфоліпідів [30], збереження фізико-хімічних констант фосфоліпідного бішару мембрани [19]. Мексидол викликав значне підвищення окислювальної продукції енергії за рахунок активації компенсаторних шунтів і інтенсифікації аеробних шляхів утилізації глюкози [8]. Клінічна ефективність мексидола у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу проявляється

регресом загальноомозкових порушень (в тому числі, розладів свідомості) і значимо більш швидким, в порівнянні з плацебо-групою, відновленням рухових функцій, редукцією ознак вазомоторної нестабільності [15].

Похідні 1,4-дигідропіридину, проявляють нейрорепротекторну активність при ішемії головного мозку, поліпшуючи показники гемодинаміки і знижуючи рівень маркерів оксидативного стресу в тканинах мозку.

Механізм дії 1,4-дигідропіридинів обумовлений взаємодією їх з гідроперекисями ліпідів після проникнення молекул-антиоксидантів в товщину ліпідного шару мембрани, або навпаки, після виходу гідроперекисей, а саме, їх активних груп, які містяться десь в середині вуглецевого ланцюжка жирних кислот, з мембрани в водну фазу. 1,4-Дигідропіридини впливають на мікророзчинність ліпідного шару мембран і тому знижують швидкість вільнорадикальних реакцій, тому що швидкість реакцій пероксидації залежить від в'язкості ліпідної матриці [30].

Антиоксидантні властивості прямого типу дії має також убіхінон, який за хімічною структурою близький до токоферолу, і його антиоксидантний ефект залежить від відновлювальних властивостей кільця [6]. Відзначено, що убіхінон знижує утворення маркерних продуктів оксидативного стресу в тканинах і стабілізує мембрани.

Висока антиоксидантна активність виявлена у похідних феніл-трет-бутилнітронів: а-феніл-N-трет-бутилнітрон (PBN), 2-сульфофеніл-N-трет-бутилнітрон (S-PBN) і 2,4-дісульфофеніл-N-трет-бутилнітрон, які є специфічними скаведжерами АФК і NO, а також вільних радикалів. Найбільш добре відомо з цих сполук речовина PBN – специфічний інгібітор супероксидрадикалу, гідроксилрадикала, аллоксильного радикалу, пероксинітритрадикалу *in vitro*. Досліджено нейропротективні властивості PBN при ішемії і ішемії-реперфузії головного мозку у гризунів і приматів. Доведено нейропротективні властивості PBN при експериментальних нейродеструктивних патологіях, в культурі нейронів при глутаматній ексайтотоксичності. Виявлено, що PBN пригнічує індукційну NO-синтазу, знижуючи тим самим вироблення

NO • і пероксинітритрадикалу, знижуючи окислювальну модифікацію тирозину при оклюзії середньої мозкової артерії у гербелов [2, 4].

Прямим антиоксидантним ефектом володіють також різні меркаптани. Їх антиоксидантний ефект обумовлений відновними здібностями двухвалентної сірки в тиольних групах. Тиольні групи пов'язують вільні радикали і, тим самим, запобігають збереженню білків від руйнування. Є дані про антиоксидантні ефекти метіоніну, глутатіону відновленого, N-ацетилцистеїну [12, 29, 51].

Іншу велику групу антиоксидантних засобів складають інгібітори активних форм кисню. На думку ряду авторів, ця група препаратів ефективніше «прямих» антиоксидантів за рахунок своєї дії на початкових етапах оксидативного стресу. Цю групу можна розділити на дві підгрупи: антиоксидантні ферменти та інші біологічно активні сполуки [2, 12].

Призначення препаратів СОД (ерготеїн) в дозі 5000 Ед / кг тваринам з експериментальною ішемією міокарда покращувало показники електрокардіограми ЕКГ, зменшувало зону некрозу міокарда, стабілізувало показники гемодинаміки, знижувало вміст продуктів ВРО в міокарді, сприяло збереженню АТФ. Однак, застосування ерготеїна після формування ішемії захисного ефекту не надавало.

Є дані про можливість застосування міді в якості антиоксидантного засобу. Так, введення вискодисперсної міді в дозі 0,2 мг / кг тваринам з інфарктом міокарда, реактивировать АО-ферменти, знижувало накопичення продуктів оксидативного стресу, збільшувало виживання тварин.

Істотну антиоксидантну дію мають і селенвмісні сполуки. Це пов'язано з тим, як зазначалося раніше, що селен входить в активний центр глутатіонпероксидази. Антиоксидантний ефект селену ряд авторів пояснюють його накопиченням у вогнищі ішемії і прямою мембраностабілізуючою дією, а також включенням селену в Se-залежну глутатіонпероксидазу [29].

Слід вказати, що, крім позитивних перерахованих вище впливів на живий організм, селен в тестах *in vitro* і *in vivo* з використанням клітин ссавців, продемонстрував мутагенні, мутагенпотенуючі і антимутагенні властивості.

Тому, справедливою буде точка зору, що механізми антиоксидантної та інших ефектів в препаратів селену тісно пов'язані з процесами пригнічення утворення вільних радикалів і гідроперекисів ліпідів. Величезний інтерес представляє препарат селену-ебселен, що володіє гідроксипероксидпазоподібною активністю. Ебселен здатний взаємодіяти з пероксинітрит-аніоном і пригнічувати ліпооксигеназу, NO-синтазу, експресію, проапоптична фактора TNF-а. В експериментах *in vitro* на культурі нейронів мозочка, встановлено, що ебселен знижує утворення нітротирозину і IL-1b, викликані надлишком перекису водню і кисень-субстратної депривації. Ебселен пригнічує перекисне окислення мембранних фосfolіпідів і гальмує фермент ліпооксигеназу в каскаді арахідонової кислоти, блокує продукцію супероксид-аніону активованими лейкоцитами. В експерименті було показано, що ебселен в умовах перев'язки сонних артерій нормалізує окислювальну продукцію енергії, пригнічує відкриття мітохондріальної пори, зменшує фрагментацію м-ДНК і вихід і проапоптична факторів. На моделі фокальної ішемії ебселен зменшує об'єм інфаркту мозку і прояви неврологічного дефіциту.

На відміну від багатьох інших селенорганічних сполук ебселен має низьку токсичність. Клінічне дослідження в групах пацієнтів з ішемічним інсультом, показало, що ебселен добре переноситься і його призначення протягом перших двох діб від початку захворювання достовірно покращує результат інсульту. Було відзначено значне зниження обсягу інфаркту та поліпшення функціонального відновлення у хворих, які почали отримувати препарат в перші 6 годин від початку захворювання.

Протиішемічний ефект притаманний і іншим інгібіторів вільних форм кисню – манітол і сечовини, вивчених у ході експериментального інфаркту міокарда. В якості ефективного антиоксиданту інтерес представляє препарат нейроантиоксидантного гормону епіфіза мелатоніну, який є інгібітором пероксинітриту, гідроксил-радикалу і сприяє експресії генів, відповідальних за синтез Cu-Zn-СОД. Встановлена нейропротективна активність мелатоніну на різних експериментальних моделях гострого порушення кровообігу в

головному мозку (глобальна або фокальна ішемія за рахунок оклюзії артерій, фототромбоз, черепно-мозкова травма і т.д.), спрямована на зниження загибелі нервових клітин і зменшення розвитку оксидативного стресу. Мелатонін знижував окислення нейротоксических вільнорадикальних сполук і акумуляцію внутрішньоклітинного кальцію, накопичення глутамату і оксиду азоту, посилення апоптозу, запобігав падінню рівня нейротрофічних факторів росту. При введенні мелатоніну (4 – 5 мг / кг) попередньо або в перші 1 – 2 години після звуження середньої мозкової артерії або виникнення кортикального тромбозу у щурів суттєво (на 40% – 50%) обмежувалася зона інфаркту мозку без гемодинамічних порушень. Нейропротективний ефект мелатоніну був встановлений і за даними морфометричних характеристик нейронів різних церебральних утворень (неокортексу, гіпокампу, стріатуму). Було встановлено, що мелатонін значно знижував загибель нейронів СА1 зони гіпокампу. При цьому обмежувався нейротоксичний вплив на них монооксиду азоту і збуджуючих амінокислот (глутамату та інших) з одночасним зменшенням вираженості мозкового набряку [33, 53].

До антиоксидантів відносяться препарати, що блокують основні шляхи утворення активних форм кисню. Дана група ще мало вивчена. Основним представником цієї групи є блокатор ксантинооксидазного шляху утворення активних форм кисню – алопуринол. Захисний ефект алопуринолу пояснюють не тільки тим, що він блокує ксантинооксидазу, запобігаючи утворенню супероксидрадикалу, але і стимулюючим впливом на синтез АТФ. Антиоксидантний ефект алопуринолу був встановлений при експериментальній ішемії міокарда. Подібні властивості має іновацийний препарат фебуксостат[1].

До групи інгібіторів шляхів утворення АФК та NO можна віднести інгібітори NO-синтази. У зв'язку з розкриттям ролі NO-синтази в патогенезі нейродеструктивних захворювань проводяться роботи по вивченню нейропротективної, протизапальної, протипухлинної активності інгібіторів NO-синтази. Показана ефективність застосування N-метил-L-аргініну та N-нітро-L-аргініну в умовах ішемії та ішемії-реперфузії головного мозку. Встановлено,

що одноразове застосування N-нітро-L-аргініну на моделі фокальної ішемії мозку у щурів проявляло нейропротективну дію – зменшення зони інфаркту, гальмування реакцій оксидативного стресу. N-нітро-L-аргінін в невеликих дозах (10 мг / кг), які блокують виключно індукційну-NO-синтазу, в умовах експериментальної ішемії головного мозку, викликаній оклюзією середньої мозкової артерії, обмежував зону інсульту, зменшував рівень біомаркерів пошкодження нейронів, знижував активність ВРО у щурів, кішок і мишей, а в великих дозах (250 – 300 мг / кг), які блокують як індукційну NO-синтазу, так і нейрональну NO-синтазу, мав протиішемічний ефект [56]. Тривають експериментальні і клінічні випробування селективних блокаторів нейрональної NO-синтази (7-нітроіндазол і 1-(2-флюорометилфеніл)-імідазол), які достовірно зменшували розмір інфарктної зони після фокальної і глобальної церебральної ішемії у тварин. Щодо селективної блокади індукційної NO-синтази аміногуанідином також встановили значну нейропротективну дію в умовах експериментального інсульту. Аміногуанідин володіє захисними властивостями навіть при затримці лікування на 24 год, що становить безумовний інтерес в плані його можливого клінічного застосування в терапії ішемічного інсульту. Особливу увагу в цій групі антиоксидантів заслуговує препарат тіотриазолін, створений вченими Запорізького медичного університету [5, 43, 44].

Тіотриазолін в даний час широко застосовується в клінічній практиці в якості антиоксидантного та мембрано стабілізуючого засобу, що виявляє протиішемічні, кардіопротективні, гепатопротективні, ранозагоювальні властивості. Тіотриазолін зменшує утворення АФК в мітохондріях, сприяє збереженню окислювальної продукції енергії, також в ксантинооксидазній реакції. Тіотриазолін, знижуючи гіперпродукцію супероксидрадикалу і пероксинітриту, попереджає окислювальну модифікацію білкових структур – рецепторів, іонних каналів, ферментів, факторів транскрипції. Тіотриазолін конкурує з сульфгідрильними групами цистинових, цистеїнових і метіонінових фрагментів білкових молекул за супероксидрадикал, в результаті чого запобігає

як оборотній, так і необоротній їх модифікації. В результаті інгібування оборотної модифікації запобігає утворенню -S-S- зв'язку в цистеїнових ділянках Na⁺ / K⁺ -АТФази, зменшується втрата чутливості ферменту до регулюючої дії АТФ. Більш значущою за ефективністю, дія тіотриазоліну реалізується відносно незворотної модифікації сульфгідрильних груп ряду білкових молекул під дією АФК. Надаючи гальмівний вплив на необоротну окислювальну модифікацію сульфгідрильних груп цистеїнових фрагментів білкових молекул, тіотриазолін нормалізує зрушення red / ox-регуляції в умовах окисдативного стресу. Крім того, тіотриазолін може брати участь у відновленні цих груп при оборотній інактивації, приймаючи на себе роль Redox Faktor-1. Гальмуючи окислювальну інактивацію фактору транскрипції NF-κappa. В при надлишку АФК, тіотриазолін, можливо, підсилює активацію експресії редокс-чутливих генів, які необхідні для захисту клітин від токсичних ефектів окисдативного стресу. Серед цих генів є гени відповідальні за синтез супероксиддисмутази. Останнім часом було встановлено, що Тіотриазолін має антиапоптозну дію. Тому що він є скавенджером NO, тіотриазолін здатний регулювати загибель нейронів в умовах нітрузуючого стресу. Проведеними експериментальними дослідженнями *in vitro* встановлено, що ініціювання в суспензії нейронів нітрузуючого стресу нітропрусидом натрію (160 мкм) призводить до підвищення кількості апоптичних і некротизуючих нейронів, з переважанням загибелі клітин за типом некрозу. Введення в інкубаційне середовище N-нітро-L-аргініну в концентрації 10⁻⁵ М призводило до зниження загальної кількості загиблих клітин, при цьому статистично достовірно не впливаючи на тип їх морфологічної загибелі. Внесення в інкубаційне середовища Тіотриазоліну в умовах ініціації нітрузуючого стресу в концентрації 10⁻⁵ – 10⁻³М викликало значне зниження загальної кількості загиблих клітин, з переважанням загибелі по типу апоптозу. Нейропротективна дія тіотриазоліну пояснюється наявністю в хімічній структурі тіотриазоліну вільних SH-груп, які конкурують з SH-залежними групами цистеїнзалежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрії з пероксинітридом, що, в свою

чергу, перешкоджає розвитку мітохондріальної дисфункції, з наступним запуском загибелі всієї нейрональної клітини. Крім кардіопротективної, гепатопротективної і протиішемічної дії, тіотриазолін має нейропротективний вплив при незворотній оклюзії загальних сонних артерій. Антиоксидантна, нейрон- та кардіопротекторна дія притаманна новій сполуці, що близька за будовою тіотриазоліну та лізину, під назвою ангіолін.

Вивчено антиоксидантні властивості хелаторів металів змінної валентності – дисфералу, купренілу і цитрату натрію.

В останнє десятиріччя в якості перспективного антиоксиданту-нейропротектору розглядається білок теплового шоку масою 70 кДа (HSP70). Протективна функція HSP білків в умовах гострої ішемії спрямована як на координацію згортання новосинтезованих білків, виправленню невірної згорнутих пошкоджених і, особливо, окислювально модифікованих білкових молекул, на перенесення білків через клітинні мембрани, інгібування агрегації білків і здійснення деградації по протеосомному шляху. Крім того, необхідно враховувати і той факт, що HSP-білки є основними індукторами фактору HIF, який включає подальші пристосувальні реакції в клітці.

Показано, що HSP-білок є шаперон фактору HIF і збільшує тривалість його життя в умовах дефіциту кисню і гіперпродукції АФК. Білок HIF, в свою чергу, утворює активний димер з субодиницею HIF-1 і починає грати роль транскрипційного фактору, запускаючи транскрипцію генів відповіді на гіпоксію. Крім того, як було показано як нашими попередніми експериментальними роботами HIF є індукційним фактором в синтезі деяких ферментів антиоксидантного захисту – СОД і глутатіонпероксидази. Нами проведені деякі дослідження ролі HSP70 в підтримці оптимального антиоксидантного захисту в нейронах кори головного мозку щурів в умовах церебральної ішемії. У дослідах *in vitro* при введенні деприватору глутатіонової системи (1 мМ CDNB, хлординітробензолу) в нейронах кори головного мозку щурів, спостерігалось виснаження цитозольного і мітохондріального пулів GSH, значне підвищення АФК і зниження Hsp70, і зниження життєдіяльності

клітин. Введення HSP70 в нейрони, преінкубовані з CDNB, призводило до збільшення рівня GSH, зниження АФК. У досліджах *in vivo* в умовах гострої церебральної ішемії в нейронах кори головного мозку щурів, хоча і спостерігалось стрімке зниження рівня глутатіону, експресія Hsp70 збільшувалася. Збільшення рівня HSP70 призводило до нормалізації глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи, і підвищенню стійкості клітин до ішемії. Введення екзогенного HSP70 призводило до збільшення функціональної активності глутатіонової системи в нейронах кори ішемізованого головного мозку щурів.

Тобто було показано, що HSP70, білки з яскраво вираженими нейропротекторними властивостями, в умовах ішемії мобілізують антиоксидантні ресурси в нейронах, зокрема збільшують рівень як цитозольного так і мітохондріального глутатіону, який перешкоджає розвитку оксидативного стресу [23].

Важливе значення має пошук нових природних водорозчинних антиоксидантів для головних галузей задоволення життєвих потреб людини. Дослідження останніх років в значній мірі розширили коло уявлень про натуральні речовини і лікарські засоби, що володіють АОА. Експериментальні дослідження показали, що серед широко поширених природних сполук високої АОА мають різні групи дубильних речовин.

АОА мають ізомери катехина, виділені з листа зеленого чаю і виноградних кісточок, які застосовуються в косметології. Для цих же цілей використовуються гідролізуемий галлотанін з стручків ріжкового дерева (*Ceratonia*) сем. бобових, екстракти кори і гілок берези (*Betula*), евкаліпта (*Eucalyptus*) і ін., проціанідіни, виділені з лубу хвойних порід дерев і т.д.

Проводилося вивчення АОА багатьох інших класів рослинних речовин. Антиоксидантна активність визначена для стеролов і аліфатичних кислот – лимонної, яблучної, фумарової, молочної, фітінової, абсцизової. Для підвищення водорозчинності ряду ліпофільних антиоксидантів було запропоновано отримувати сполуки включення на основі циклодекстринів.

Серед об'єктів, що становлять інтерес як джерела отримання антиоксидантів, можна виділити групу сільськогосподарських і харчових рослин, в тому числі і відходи їх переробки. Так, з видів цибулі (*Allium*) отримували вельми активні інгібітори окислювальних процесів. Висловлено припущення, що цими властивостями володіють алкілсульфоксиди, характерні для даного роду, або таніни цибулиння. Встановлено, що висушені плоди горобини (*Sorbus*), калини (*Viburnum*), брусниці (*Vaccinium*), чорної смородини (*Ribes*) містять від 0,26 до 0,9 г / кг речовин з АОА [12, 20].

Була вивчена активність і склад антиоксидантів пряноароматичених рослин. Екстракцією слабкими розчинами лугів з чорного перцю і анісу виділена сума поліфенолів, які мають АОА. Деякі рослини сем. ясноткових – розмарин (*Rosmarinum*), м'ята (*Menthae*), шавлія (*Salvia*), чебрець (*Thimus*), базилік (*Ocimum*) містять 0,07 – 0,84% речовин терпеноїдної природи, відповідальні за прояви антиоксидантної активності. Крім того, розмарин і види шавлії є традиційними джерелами отримання поліфенольних дитерпеноїдів – карнозолу, розмаринової кислоти і таншінонів, які проявляють високу АОА. З висушених бутонів гвоздики (*Eugenia*) сем. миртових виділені досить ефективні антиоксиданти також фенольної природи.

З деяких лікарських рослин (солодки, обліпихи, подорожника) виділені водорозчинні антиоксиданти. Наприклад, екстракт кореня солодки (*Glycyrrhiza*) або шроту після одержання глицирризинової кислоти, змішаний в певному співвідношенні з галловою кислотою, володіє доброю стабільністю і проявляє високу АОА. Гідрофільний екстракт плодів обліпихи (*Hippophae*) за рахунок високого вмісту аліфатичних кислот перешкоджає течії окислювальних процесів.

Послідовною екстракцією різними розчинниками з трави материнки (*Origanum*) були отримані окремі групи природних речовин (терпени, стероли, поліфеноли і їх глікозиди), для яких встановлена різна ступінь АОА. На прикладі водних і водно-спиртових екстрактів звіробою (*Hypericum*) була показана кореляція між АОА та вмістом в них фенольних сполук.

Джерелом отримання меланоїдних антиоксидантів може служити рослинна сировина, що має стабільну природну пігментацію. Наприклад, розроблена технологія отримання меланіну з вичавок чорних сортів винограду. Засіб використовується для лікування біохімічних обмінних порушень, пов'язаних з патологіями, спровокованими вільно радикальними реакціями в клітинах.

Насіння соняшнику (технічна назва – лузга, лушпиння) є одним з найбільш доступних джерел отримання антиоксидантів. Очищений продукт або неочищений концентрований екстракт нетоксичні, проявляють високу АОА.

Таким чином антиоксиданти різного походження володіють широким спектром органопротективних впливів, мають лікувальний ефект при патологічних станах.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Високий рівень поліморбідності, значна тяжкість та тривалість захворювань у людей похилого та старечого віку диктують необхідність дотримання основних принципів фармакотерапії у хворих даної вікової категорії.

При призначенні лікарських засобів хворим похилого та старечого віку необхідно:

- використовувати лікарські засоби з доведеною ефективністю та безпечністю;
- призначати хворим індивідуально зменшені дози, особливо тих ліків чутливість яких при старінні підвищується;
- виходячи з уповільнення метаболізму ліків і подовження часу їх напіввиведення в старечому віці, необхідно збільшувати інтервали між введенням ліків;
- при призначенні кількох препаратів враховувати їх можливу взаємодію та вплив її на перебіг захворювання;
- для підвищення ефективності і зниження токсичності лікарських засобів у комплексній терапії у хворих похилого та старечого віку рекомендується використовувати так звані геріатричні засоби, тобто препарати, здатні нормалізувати обмінні процеси і функції старіючого організму.

Раціональне призначення ліків з урахуванням вікових особливостей їх фармакокінетики, фармакодинаміки та взаємодії за умов вікової поліморбідності, забезпечує ефективність та безпечність медикаментозної терапії хворих похилого та старечого віку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безруков В.В., Купраш Л.П. Лікарські засоби, що застосовуються при серцево-судинних захворюваннях у людей літнього віку . – К: АМНУ, 2009. – 148 с.
2. Валенкевич Н.Л. Гастроэнтерология в гериатрии. – Л.: Медицина, 1987. – 239 с.
3. Ена Л.М., Купраш Л.П., Купраш Е.В. Коморбидность и полдипрагмазия у больных пожилого и старческого возраста // Ж. практичного лікаря. – 2001. – №3. – С. 29-33.
4. Западнюк В.И. Гериатрическая фармакология. – К.: Здоров'я, 1977. – 167 с.
5. Коркушко О.В. Клиническая фармакология в гериатрии. – М., 1980. – 287 с.
6. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. – К.: Здоров'я, 1993. – 840 с.
7. Маньковський Н.Б. Актуальные вопросы лекарственной терапии в нейрогериатрии // Врачебное дело. – 1985. – №3. – С. 45-48.
8. Фролькис В.В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. – К.: Наукова думка, 1981. – 310 с.
9. Подрушняк Е.П. Возрастные изменения и заболевания опорно-двигательного аппарата человека. – К.: Здоров'я, 1987. – 301 с.
10. Чеботарев Л.Ф. Гериатрия в клинике внутренних болезней. – К.: Здоров'я, 1977. – 320 с.
11. Ahuja T.S., Freeman D.Jr., Mahnken J.D., Agraharkar M., Siddiqui M., Memon A, Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors // Am. J. Nephrol. – 2000. – Vol. 20. – P. 268 – 272.
12. Ali A.N., Armugam A., Leon T.S., Priya K., Dhanaraj S.A. Polypharmacy in Elderly Patients at discharge medication //IJPRD. – 2011. – Vol 3(6). – P. 1 – 9.

13. Aparasu R., Baer R., Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings // *Res. Social. Adm. Pharm.* – 2007. – Vol. 3. – P. 426 – 437.
14. Aymanns C., Keller F., Maus S. et al. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – 5, № 2. – P. 314 – 327.
15. Bacic-Vica V., Marusic S., Erdeljic V., Falamic S., Gojo-Tomic N. et al. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with hypertension // *Pharmacy World and Science.* – 2010. – Vol. 32, N 6. – P. 815 – 821.
16. Banerjee A., Mbamalu D., Ebrahimi S. et al. The prevalence of polypharmacy in elderly attenders to an emergency department – a problem with a need for an effective solution // *Int. J. Emerg. Med.* – 2011. – 4. – doi: 10.1186/1865-1380-4-22.
17. Beijer H. J., de Blaey C. J. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies // *Pharm. World. Sci.* – 2002. – 24, № 2. – P. 46—54.
18. Bjtirkman I.K., Fastbom J., Schmidt I.K., Bernsten C.B. Drug-drug Interaction in the Elderly // *Ann Pharmacother.* – 2002. – Vol. 36. – P. 1675 – 1681.
19. Bonate P.L. et al. Drug interactions at the renal level // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 64, N 5. – P. 375 – 404.
20. Borges E. P., Morgado M., Macedo A. F. Prescribing omissions in elderly patients admitted to a stroke unit: descriptive study using START criteria // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2012. – 34, № 3. – P. 481 – 489.
21. Campanelli C. M. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: the American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2012. – 60, № 4. – P. 616 – 631.
22. Chaurasia R.N., Singh A.K., Gambhir I S. Rational drug therapy in elderly // *J. of the Indian Academy of Geriatrics.* – 2005. – Vol. 1, N 2. – P. 82 – 88.

23. Cocney D., Pascuzzi K. Polypharmacy in the Elderly: Focus on Drug Interactions and Adherence in Hypertension // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2009. – Vol. 25, N 2. – P. 221 – 233.
24. Cusack B.J. Pharmacokinetics in older persons // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 2. – P. 274 – 302.
25. ElDesoky E.S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly // *Am. J. Ther.* – 2007. – Vol. 14(5). – P. 488 – 498.
26. Elliott R.A. Problems with Medication Use in the Elderly An Australian // *J. Pharmacy Practice*. – 2006. – Vol. 36, N 1. – P. 58 – 69.
27. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, et al. // Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005;293:1348-58.
28. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild J, DeBellis KR, Seger AC, et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting // *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1349-54.
29. Forsetlund L., Eike M.C., Gjerberg E., Vist G.E. Effect of interventions to reduce potentially inappropriate use of drugs in nursing homes: a systematic review of randomised controlled trials//*BMC Geriatr.* – 2011. – Vol. 11. – P. 16 – 17.
30. Fulton M. M, Allen E. R. Polypharmacy in the elderly: literature review // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* – 2005. – 17, № 4. – P. 123 – 132.
31. Gallagher P.F., O'Connor M.N., O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria // *Clin Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 89 (6). – P. 845 – 854.
32. Gharakhani M, Jahromi S.R., Sadeghian FL, Faghihzadeh S., Kazemi H., Arabkheradmand I, Koulivand P., Bayan L., Gorji A. Potential Drug Interactions in War-Injured Veterans // *Iranian J. Pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 10. – P. 44 – 48.
33. Gray SL, Sager M, Lestico MR, Jalaluddin M. Adverse drug events in hospitalized elderly // *J Gerontol Med Sci* 1998;53A:M59-63.

34. Guaraldo L., Cano F.G. Domasceno G.S. et al. Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases // *BMC Geriatr.* – 2011. – Vol. 11. – P. 79.
35. Guay D., Artz M., Hanlon ., et al. The pharmacology of aging // In: *Textbook of geriatric Medicine / Tailis R., Fillith H., ed.* – N-Y.: Churchill, 2003. – P. 155 – 161.
36. Guerriero S.E., Ehrenpreis E., Galiagher K.L. Two cases of clarithromycin induced digoxin toxicity // *Pharmacotherapy.* – 1997. – Vol. 17. – P. 1035 – 1037.
37. Gurwitz J., Goldberg R., Holden A., et al. Age-related risks of long-term oral anticoagulant therapy // *Arch. Intern. Med.* – 1988. – Vol. 148. – P.1733 – 1736.
38. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting // *JAMA* 2003;289:1107-16.
39. Hagedorff A. et al. Evaluation of effectiveness and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination therapy in hypertensive patients: an observational study // *J Drug Assessment.* – 2014. – Vol. 3. – P. 1 – 9.
40. Hajjar E.R., Cafiero A.C., Hanlon J.F. Polypharmacy in elderly patients // *Am. J. Geriatr. Pharmacology.* – 2007. – Vol. 5. – P. 345 – 356.
41. Hayes B.D., Klein-Schwartz W., Barrueto F. Polypharmacy and the geriatric patient // *Clin. Geriatr. Med.* – 2007. – Vol. 23. – P. 37 – 390.
42. Herrlinger C., Klotz U. Drug metabolism and drug interaction in the elderly // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2001.-Vol. 15, N6. – P. 897 – 918.
43. Holt S., Schmiedl S., Thurmann P. A. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2010. – 107, № 31 – 32. – P. 543 – 551.
44. Jabłeczka A., Korzeniowska K., Smolarek I. The pharmacokinetic of drugs in elderly patients // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2008. – 118. – P. 43 – 46.
45. Jano E., Aparasu R. R. Healthcare outcomes associated with Beers' criteria: a systematic review // *Ann. Pharmacother.* – 2007. – 41, № 3. – P. 438 – 447.

46. Johnell K., Klarin I. The Relationship between Number Drugs and Potential Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register // *Drug Saf.* – 2007. – Vol. 30. №10. – P. 911 – 918.
47. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly // *Drug Metabolism Reviews.* – 2009. – Vol. 41, N 2. – P. 67 – 76.
48. Koper D., Kamenski G., Flamm M. et al. Frequency of medication errors in primary care patients with polypharmacy // *Fam. Pract.* – 2013. – 30, № 3. – P. 313 – 319.
49. Kraehenbuehl S. Polypharmazie im Alter // *Der Informierte Arzt.* – Vol. 4. – P. 34 – 37.
50. Kuprash L.P. Age-related aspects of pharmacodynamics of cardiac glycosides // The 4 th Asia/Oceania regional congress of gerontology, Oct. 31. – Nov 3, 1991, Yokohama: Abstracts. – Yokohama, 1991. – 390 p.
51. Lazarou J, Pomeranz B, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients – a meta-analysis of prospective studies // *JAMA* 1998;279:1200-5.
52. Ma H.M., Lum C.M., Dai L.K. et. al. Potentially inappropriate medication in elderly patients in outpatient clinics // *Asian J Gerontol. Geriatr.* – 2008. – Vol. 3. – P. 27 – 33.
53. Mackins R., Ballinger A., Gastrointestinal side effect of drugs // *Expert Opin Drug Saf.* – 2003. – Vol. 2, № 4. – P. 421 – 429.
54. Maladkar M. et al. Triple drug combination of telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension // *Open Journal of Internal Medicine.* – 2012. – Vol. 2. – P. 67 – 71.
55. Mangoni A.A, Jackson S.H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics basic principles and practical applications // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 57. – P. 6 – 14.
56. Marcos A. S. Cabrera; Renata M. D.; Maira O. Furlan; Sara L. Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly // *Clinics.* – 2009. – Vol. 64, N 4. – P.12 – 25

57. Mateti U.V., Rajakannan T., Nekkanti H. et al. Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients // *Pharmacy practice*. – 2011. – Vol. 3, N 4. – P. 329 – 333.
58. McLean A. J., Le Couteur D. G. Aging biology and geriatric clinical pharmacology // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – 56, № 2. – P. 163 – 184.
59. Medeiros-Souza P., Santos-Neto L.L., Kusano L.T., Pereira M.G. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly // *Rev Saude Publica*. – 2007. – Vol. 41, N 6. – P. 1049 – 1053.
60. Mines L.E., Murphy J.J. Potentially Harmful Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Review // *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 9, Is. 6. – P. 364 – 377.
61. Mugosa S., Bukumirić Z., Kovacević A. et al. Adverse drug reactions in hospitalized cardiac patients: characteristics and risk factors // *Vojnosanit. Pregl.* – 2015. – 72, № 1. – P. 975 – 981.
62. Nguen J.K., Fours M.M., Kotabe S.E., Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. – 2006. – Vol. 4. – P. 36 – 41.
63. Nobili A., Pasina L., Tettamanti M., Lucca U., Riva E. et al. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2009. – Vol. 34. – P. 377 – 386.
64. Obreli-Neto P.R., Nobili A., Baldoni A.O., Guidoni C.M. et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 68(2). – P. 1667 – 1676.
65. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Delia Vedova C, et al. Adverse Drug Reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA) // *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1962-8.
66. Page R.L., Ruscin J.M. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 4(4). – P. 297 – 305.

67. Patel V.K., Acharya L.D., Rajakannan T., Mallayasamy S., Guddttu V., Padmakumar R. Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital // *AMJ* – 2011. – Vol. 4, N 1. – P. 9 – 14.
68. Pavlicevic I., Kuzmanic M., Rumboldt M., Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial // *Can. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 15(3). – P. 372 – 382.
69. Petrovic M., van der cammen T., Onder G. Adverse drug reaction in older people: detection and prevention // *Drug Aging.* – 2012. – Vol. 29. – P. 453 – 462.
70. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Di Mario F; Geriatric Gastroenterology Study Group (Societe Italiana Gerontologie Geriatria). NSAID and aspirin use by the elderly in general practice. Effect on gastrointestinal symptoms and therapies // *Drugs Aging* 2003;20:701-10.
71. Pilotto A, Vilale DF, Franceschi M et al. Il progetto SOFIA: studio osservazionale sul consumo di farmaci in anziani ambulatoriali in Italia // *J Gerontol* 2004;52:273-9.
72. Pilotto A., Franceschi M., Niro V. et al. Comorbidity and polypharmacy in elderly // *J. Gerontol.* – 2005. – №53. – P. 57 – 62.
73. Pinquart M., Duberstein P. R., Lyness J. M. Effects of psychotherapy and other behavioral interventions on clinically depressed older adults: A meta-analysis // *Aging Ment. Health.* – 2007. – 11, № 6. – P. 645 – 657.
74. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug relations as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients // *BMJ* 2004;329:15-9.
75. Reardon L.C., Macpherson D.S. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin converting enzyme inhibitors: how much should we worry? // *Arch. Intern. Med.* – 1998, Vol. 158. – P. 26 – 32.
76. Rengo E., Viscontt C., Mosciella S. et al. Comorbidity in the elderly: epidemiology and clinical characteristics // *J Gerontol.* – 2005. – Vol. 53 (SUPPL. 1). – P. 35 – 38.

77. Ross SD, Akhras KS, Zhang Sh, et al. Discontinuation of Antihypertensive Drugs Due to Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis // *Pharmacotherapy*. – 2001. – Vol. 21. – P. 940 – 953.
78. Sera L.C., McPherson M.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy // *Clin Geriatr Med*. – 2012. – Vol. 28. – P. 273-286.
79. Staffa J.A., Chang J., Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis // *Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, N 7. – P. 539 – 540.
80. Steinman M.A., Seth Landefeld C., Rosenthal G.E., Bertheenthal D., Sen S., Kaboli P.J. Polypharmacy and prescribing quality in older people // *Am. J. Geriatrics Society*. – 2006. – Vol. 54(10). – P. 1516 – 1533.
81. Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy // *JAMA*. -2003.-Vol. 289,N 13. – P. 1681 – 1690.
82. Trivalie C., Durlaud A., Ducimetiere P. Risk factors for adverse drug events in hospitalized elderly patients: A geriatric score // *European Geriatric Medicine*. – 2011. – Vol. 2, N 5. – P. 284 – 289.
83. Van der Stelt C.A., Vermeulen Windsant-van den Tweel A. M., Egberts A. C. et al. The association between potentially inappropriate prescribing and medicationrelated hospital admissions in older patients – A Nested Case Control Study // *Drug Saf.* – 2016. – 39, № 1. – P. 79 – 87.
84. Vrdoljak D., Borovac J. A. Medication in the elderly – considerations and therapy prescription guidelines // *Acta Med. Acad.* – 2015. – Vol. 44, № 2. – P. 159 – 168.
85. Wakasugi H., Yano I., Ito T. et at. Effect of clarithromycin on renal excretion of digoxin: interaction with P-glycoprotein // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 64. – P. 123 – 128.
86. Zakrzewski-Jakubiak H., Donn J., Lamoureux P., Singh D., Turgeon J., Tannenbaum C. Detection and prevention of drug-drug interactions in the hospitalized el utility of new cytochrome P450-based software // *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. – 2011. – Vol. 9 (6). – P. 461 – 470.

ДОДАТКОВА ЛІТЕРАТУРА ДО РОЗДІЛУ V
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПОРТРЕТ МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ
ПРЕПАРАТІВ

1. Аваков В. Е., Исомов Т. М., Сайипов Р. М., Турсунов Б. З. Применение L-лизина эсцината у пациентов с черепно-мозговой травмой и острым ишемическим инсультом // Український медичний часопис. – 2015. – № 2. – С. 56 – 58.

2. Беленичев И. Ф., Павлюк И. В., Кучеренко Л. И. Сравнительная оценка нейропротективного действия производных L-лизина в условиях острой алкогольной интоксикации // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 4(1). – С. 117 – 122.

3. Беленичев И.Ф. Нейропротекция и нейропластичность / И. Ф. Беленичев, В.И. Черный, Е.А. Нагорная [и др.]. – К.: Логос, 2015. – 510 с.

4. Березин, А. Е. Терапевтический потенциал L-аргинина при кардиоваскулярных заболеваниях // Український медичний часопис. – 2019. – Т. 1, № 2. – С. 61 – 64.

5. Василовский В.В. Опыт применения препарата Цераксон у пациентов с рассеянным склерозом прогрессирующего типа течения / В.В. Василовский, Н. П. Волошина, Т.Н. Ткачева [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 1 (99). – С. 55 – 59.

6. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Пшеничникова В.В., Алексеев М.А., Абдулаева А.У. Мельдоний: эффективные точки применения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013 – № 12(2). – С. 94 – 97.

7. Визир В.А., Волошина И.Н., Волошин Н.А., Мазур И.А., Беленичев И.Ф. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике: Методические рекомендации. – ЗГМУ, 2006. – 13 с.

8. Галушко О. А. Нейропротекція у хворих на гострий інсульт при супутньому цукровому діабеті // Медицина неотложных состояний. – 2017. – № 8. – С. 87 – 92.

9. Горчакова Н. О. Метаболітотропні антигіпоксанти рослинного і синтетичного походження (Огляд літератури) // Фітотерапія. – 2015. – № 3. – С. 15 – 18.

10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Пепеляев Е.Г., Семенов В.А., Назаренко А.Г. Опыт применения мексидола в неврологической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2018. – № 118(10). – С. 97 – 107.

11. Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Сапожниченко Л.В. Оценка эффективности тиотриазолина по данным тредмил-теста в комплексном лечении больных со стабильными формами ишемической болезни сердца // Новости медицины и фармации – 2011. – №14. – С. 6 – 9.

12. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга // Терапевтический архив – 2013. – №12. – С. 100 – 106.

13. Зупанець І.А. Дослідження впливу препарату «Капікор» на ендотеліальну дисфункцію у щурів за умов розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії / І.А. Зупанець, С.К. Шебеко, І.А. Отрішко // Український біофармацевтичний журнал. – 2017. – № 2 (49). – С. 27 – 32.

14. Карабань И. Н., Розова Е. В., Карасевич Н. В., Крижановский С. А., Гончар О. А., Древицкая Т. И., Чивликлий М. А., Мельник Н. А., Маньковская И. Н. Применение эндотелийстабилизирующих препаратов (Капикор) в комплексной патогенетической терапии больных болезнью Паркинсона (клинико-экспериментальное исследование) // Міжнародний неврологічний журнал. – 2017. – № 6. – С. 19 – 26.

15. Карпов, Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 69 – 74.

16. Киричек Л.Т., Щербань Н.Г. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе стресспротекции // Международный медицинский журнал. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 103 – 108.

17. Колесник Ю. М., Чекман І. С., Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Горчакова Н. О., Нагорна О. О. Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та пошук ендотеліопротекторів // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 289 – 299.

18. Коркушко О. В., Бондаренко О. В., Дужак Г. В., Антонюк-Щеглова І. А., Наскалова С. С., Гриб О. М., Шатило В. Б. Вплив кверцетину на показники функціонального стану ендотелію мікросудин у людей літнього віку з метаболічним синдромом // Ліки України. – 2019. – № 3. – С. 29 – 34

19. Корокин М.В., Покровский М.В., Коновалова Е.А. и др. Возможности фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции и коронарного кровотока с помощью милдроната и мексикора // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Т. 4. – №123. – С. 189 – 197.

20. Корокин М.В., Покровский М.В., Коновалова Е.А. и др. Возможности фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции и коронарного кровотока с помощью милдроната и мексикора // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Т. 4. – №123. – С. 189 – 197.

21. Мазур І.А., Волошин Н.А., Чекман І.С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. – Запорожье, 2005. – 160 с.

22. Мазур І. А., Чекман І. С., Беленічев І. Ф. и др. Метаболитотропные препараты – Запорожье, 2007. – 304 с.

23. Мазур Н.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: доказательства пользы и перспективы их применения // Кардиология. – 2012. – №4. – С. 80 – 84.

24. Михин, В. П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы // Кардиология – 2015 – Т. 55, №10 – С. 90 – 95.

25. М'яловицька О. А. Ефективність препарату Цитофлавін® у лікуванні пацієнтів із розсіяним склерозом і втомую // Український медичний часопис. – 2015. – № 2. – С. 45 – 47.

26. Нагорна О.О., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Кучеренко Л.І., Мазур І.А., Чекман І.С. Дія ангіоліну на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в міокарді щурів з експериментальною хронічною серцевою недостатністю // Вісник проблем біології і медицини – 2016. – Т. 1, № 3 (131). – С. 117 – 120.

27. Нечаева Г.И., Желтикова Е.Н. Эффекты мельдония в раннем постинфарктном периоде // Кардиология – 2015. – Т. 55, № 8. – С. 35 – 42.

28. Олесова В.М., Маркатык О.Ю., Юрова Ю.Ю., Обрезан А.Г. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия // Кардиология – 2013. – Т. 53, № 1. – С. 66 – 71.

29. Савина Н.М. Возможности применения миокардиального цитопротектора тиотриазолина в кардиологической практике // Кардиология. – 2016. – Т.56. – № 1. – С. 86 – 92.

30. Сазонов И.Э., Клементенко Т.Д., Кудинов А.А., Авраменко М.А., Ярмонов С.Н. Использование цитофлавина в остром периоде геморрагического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова – 2018. – N 2. – С. 23 – 26.

31. Скоробогатова О. В., Померанцева Т. И. Нейротропные влияния лецитина (литературный обзор) // Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. – 2018. – № 2. – С. 62 – 65.

32. Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г и др. Мета-анализ клинических исследований воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему // Терапевтический Архив – 2015. – № 87 (6). – С. 88 – 97.

33. Туляков В. О., Зупанець К. О., Шебеко С. К. Фармакологічні властивості глюкозаміну: мембраностабілізуючі, протизапальні, антиоксидантні й імунотропні // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 2. – С. 3 – 8.

34. Ханюков А.А., Писаревская О.В., Гетман М.Г., Симонова Т.А., Лакиза Т.В. Эффективность и безопасность триметазида (Карметадина) в комплексном лечении больных с ишемической болезнью сердца и хронической

сердечной недостаточностью // Артеріальна гіпертензія – 2018. – № 1 (57). – С. 26 – 32.

35. Хасенова Г. П., Кайшибаев Н. С., Кайшибаева Г. С., Жумагулова К. Г., Жиенбаева К. С., Юдайбергенова А. С., Имашева И. А., Нью М. А. Эффективность применения препарата Милдронат у больных с дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза // Міжнародний неврологічний журнал. – 2012. – № 7. – С. 87 – 93.

36. Роль и место Метакартина (L-карнитин) в цитопротекции и коррекции метаболических процессов у пациентов с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда // Артериальная гипертензия – 2019. – №3 – 4 (65 – 66). – С. 127 – 134.

37. Чекман И. С. Беленичев И. Ф., Горчакова Н. А., Кучеренко Л. И., Бухтиярова Н. В., Поготова Г. А. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект // Український медичний часопис. – 2014. – № 1. – С. 22 – 28.

38. Чекман И. С., Горчакова Н. А., Французова С. Б., Нагорная Е. А. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции : монография – К., 2009. – 155 с.

39. Черний В. И., Андропова И. А., Черний Т. В., Андропова М. А., Городник Г. А. Энергосинтезирующая роль сукцината в восстановлении сознания у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде// Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського – 2018. – № 1. – С. 31 – 40.

40. Яковлева І.Ю. Механізми актопротекторної дії похідних янтарної кислоти // Лікарська справа – 2013. – № 3. – С. 78 – 85.

41. Яркова С. В., Ревенько А. В., Демченко А. В. Клінічна ефективність метаболічної терапії в лікуванні хворих на хронічну ішемію головного мозку. //Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського – 2018. – № 2. – С. 39 – 43.

42. Alvarez-Sabín J, Ortega G, Jacas C, Santamarina E, Maisterra O, Ribo M, Molina C, Quintana M, Román G.C. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment// Cerebrovasc Dis. – 2013 – Vol. 35(2). – С. 146 – 154

43. Álvares TS, Meirelles CM, Bhambhani YN, Paschoalin VM, Gomes PS. L-Arginine as a potential ergogenic aid in healthy subjects // *Sports Med.* – 2011. – Vol.41(3). – P. 233 – 248.
44. Ast J, Jablecka A, Bogdanski P, Smolarek I, Krauss H, Chmara E. Evaluation of the antihypertensive effect of L-arginine supplementation in patients with mild hypertension assessed with ambulatory blood pressure monitoring. // *Med Sci Monit.* – 2010 – Vol. 16 (5). – P. 266 – 271.
45. Aviram M. Review of human studies of oxidative damage and antioxidant protection related to cardiovascular disease // *Free Radicals.* – 2012. – Vol.33. – P. 585 – 597.
46. Dávalos A1, Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009-2010 // *Stroke.* 2011 – Vol. 42(1 Suppl). – P. 36 – 39
47. Derbugov V.N., Potapov A.L., Potievskaya V.I., Khmelevski Y.M. Exogenous phosphocreatine application in elderly and senile patients operated for colorectal cancer // *Obshchaya Reanimatologiya* – 2017. – Vol. 13. – P. 38 – 45.
48. Georges B, Le Borgne F, Galland S, Isoir M, Ecosse D, Grand-Jean F, Demarquoy J. Carnitine transport into muscular cells. Inhibition of transport and cell growth by mildronate // *Biochem Pharmacol.* – 2000. – Vol. 59(11). – P. 1357 – 1363.
49. Milinković, I., Coats, A. J. S., Rosano, G., Lopatin, Y. M., Seferović, P. M. Clinical benefits of treating angina directly at the cardiac cell level with trimetazidine // *Heart and metabolism.* – 2017. – Vol. 72. – P. 25 – 31.
50. Priyadarsini R, Senthil Murugan R, Maitreyi S, Ramalingam K, Karunakaran D, Nagini S. The flavonoid quercetin induces cell cycle arrest and mitochondria-mediated apoptosis in human cervical cancer (HeLa) cells through p53 induction and NF- κ B inhibition // *Eur J Pharmacol.* – 2010 – Vol. 15. – P. 49(1 – 3). – 84 – 91.
51. Saint D. A. The cardiac persistent sodium current: an appealing therapeutic target? // *Br J Pharmacol.* – 2008. – Vol. 153(6) – P. 1133 – 1142.
52. Stone P.H. Ranolazine: new paradigm for management of myocardial ischemia, myocardial dysfunction, and arrhythmias // *Clin. Cardiol.* – 2008. – Vol. 26(4). – P. 603 – 614.

53. Torregrossa A. C., Aranke M., Bryan N. S. Nitric oxide and geriatrics: Implications in diagnostics and treatment of the elderly// J Geriatr Cardiol. – 2011. – Vol. 8(4). – P. 230 – 242.

54. Vink R Magnesium in the CNS: recent advances and developments// Magnes Res. – 2016. – Vol. 29(3). – P. 95 – 101.

55. Wei J, Xu H, Shi L, Tong J, Zhang J Trimetazidine protects cardiomyocytes against hypoxia-induced injury through ameliorates calcium homeostasis // Chem Biol Interact. – 2015. – Vol. 236. – P. 47 – 56

56. Zhang W, Zhang H, Xing Y J Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury // Clin Med Res. – 2015. – Vol.74, №4. – P. 242 – 247.

57. Y. ZhaoL. PengY. LuoS. LiZ. ZhengR. DongJ. ZhuJ. Liu Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease Herz. – 2016. – Vol.41(6). – P. 514 – 522.

ДОДАТКОВА ЛІТЕРАТУРА ДО РОЗДІЛУ VI

АНТИОКСИДАНТИ

1. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л., Барскова В.Г., Пушнык Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры // Научно-практическая ревматология. 2011. – Т. 49(2). – С. 52 – 58.

2. Беленичев И.Ф., Бухтиярова Н.В., Серeda Д.А. Современные направления нейропротекции в терапии острого периода патологии головного мозга различного генеза // Междунар. неврол. Журн. – 2010. – № 2(32). – С. 76 – 86.

3. Беленичев И.Ф., Коваленко С.И., Губский Ю.И. и др. (2003) Регуляция антиоксидантного гомеостаза и системы детоксикации организма гормоном мелатонином. Роль мелатонин-зависимых рецепторов в реализации этой функции // Совр. пробл. токсикол. – 2003. – Т. 3. – С. 8 – 18.

4. Беленичев И.Ф., Колесник Ю.М., Павлов С.В. и др. (2008) Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция Цереброкурином // Междунар. неврол. журн. – 2008. – Т. №4 (20). – С. 23 – 29.

5. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Чекман И.С. Влияние тиотриазолина на развитие нейроиммуноэндокринных нарушений, вызванных гиперпродукцией активных форм кислорода при ишемии головного мозга. //Аллерг. иммунол. – 2006. – № 7 (33). – С. 272 – 274.

6. Беленічев І.Ф., Губський Ю.І., Левицький Є.Л. та ін. Антиоксидантна система захисту організму// Совр. пробл. токсикол. – 2002. – №, 3. – С. 24 – 31.

7. Бухтіярова Н.В. Пошук речовин з антирадикальною і антиперекисною активністю серед похідних хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну: Автореф. дис. канд. мед. наук, 2004. – Київ, 26 с.

8. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия.// Фарматека. – 2009. – № 6. – С. 28 – 31.

9. Галенко-Ярошевский П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии. – Москва: Медицина, 2001. – 240 с.

10. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л. Токсикологические последствия окислительной модификации белка // Совр. пробл. токсик. – 2005. – № 3. – С. 4 – 20.
11. Коваленко С.І., Воскобойнік О.Ю., Карпенко О.В. Эстеры α -(β -, γ -) кетокарбоновых кислот у реакціях з 2-R-4-гідразинохіназолінами // Журн. орган. фармац. хімії. – 2007. – № 4 (20). – С. 54 – 62.
12. Кричковская Л.В., Донченко Г.В., Чернышов С.И. и др. Природные антиоксиданты (биотехнологические, биологические и медицинские аспекты). Модель Вселенной, Харьков, 2001. – 376 с.
13. Ланкин В.З., Постнов А.Ю., Родненков О.В. и др. Окислительный стресс как фактор риска осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения при действии неблагоприятных климатических условий// Кардиол. вестн. – 2013. – № 8 (20). – С. 18 – 22.
14. Левицкий Е.Л., Беленичев И.Ф., Бухтиярова Н.В. и др. Роль гена раннего реагирования c-fos в норме и в токсической нейродеструктивной патологии. Возможности фармакокоррекции нейропептидными лекарственными средствами // Совр. пробл. токсикол. – 2008. – № 1. – С. 11 – 17.
15. Луцкий М.А. (2010) Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом //Журн. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2010. – № 4 (2). – С. 57 – 59.
16. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин – фармакологические аспекты и клиническое применение, ЛьвовНаутилус, 2005. – 146 с.
17. Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. и др. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких// Advances in current natural sciens. – 2012. – № 9. – С. 12 – 16.
18. Степанов Ю.М., Белицкий В.В., Косинская С.В. Селен и заболевания печени// Суч. гастроентерологія. – 2012. – № 4 (66). – С. 90 – 100.
19. Цубанова Н.А., Штриголь С.Ю., Ходаківський О.А. Порівняння кардіопротекторних властивостей спіроциклічного похідного оксіндолу та

мексидолу у щурів з моделлю гострого інфаркту міокарда // Клін. Фармація. – 2012. – №16 (1). – С. 35 – 37.

20. Чекман І.С. Клінічна фітотерапія. – Київ: КиївРада, 2006. – 656 с.

21. Чекман И. С. Беленичев И. Ф., Горчакова Н. А., Кучеренко Л. И., Бухтиярова Н. В., Поготова Г. А. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект // Український медичний часопис. – 2014. – № 1. – С. 22 – 28.

22. Шумаев К.Б., Губкин А.А., Губкина С.А. и др. Взаимодействие динитрозильных комплексов железа с интермедиатами окислительного стресса// Биофизика. – 2006. – № 51 (3). – С. 472 – 477.

23. Aggarwal R., Gupta S., Sharma S. et al. Cloning and expression of a small heat and salt tolerant protein (Hsp22) from *Chaetomium globosum* // Indian J. Exp. Biol. – 2012. – Vol. 50 (11). – P. 826 – 832.

24. Artinian L., Zhong L., Yang H., Rehder V. Nitric oxide as intracellular modulator: internal production of NO increases neuronal excitability via modulation of several ionic conductances // Eur. J. Neurosci. – 2012. – Vol. 36(10). – P. 3333 – 3343.

25. Buompadre M.C. Therapeutic developments in chronic ataxias // Medicina (B Aires). – 2013. – Vol. 73, Suppl. 1. – P. 49 – 54.

26. Cao Y., Zhao B., Han Y. Gene gun bombardment with DNA-coated golden particles enhanced the protective effect of a DNA vaccine based on thioredoxin glutathione reductase of *Schistosoma japonicum* // Biomed. Res. Int. – 2013. – P. 1 – 10.

27. Costa V.M., Carvalho F., Bastos M.L. et al. Contribution of catecholamine reactive intermediates and oxidative stress to the pathologic features of heart diseases // Curr. Med. Chem. – 2011. – Vol. 18 (15). – P. 2272 – 2314.

28. Crouzin N., de Jesus Ferreira M.C., Cohen-Solal C. et al. Alpha-tocopherol-mediated long-lasting protection against oxidative damage involves an attenuation of calcium entry through TRP-like channels in cultured hippocampal neurons // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 42 (9). – P. 1326 – 1337.

29. Dumont E., De Cremer K., van Hulle M. et al. Identification of the major selenium compound, Se-Methionine, in three yeast (*Saccharomyces cerevisiae*)

dietary supplements by on-line narrowbore liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. // *J. Chromatogr. A.* – 2005. – Vol. 1071 (1 – 2). – P. 191 – 196.

30. Goba I., Liepinsh E. ¹⁵N NMR of 1,4-dihydropyridine derivatives. // *Magn. Reson. Chem.* – 2013. – Vol. 51 (7). – P. 391 – 396.

31. Haider S.S., Najar M.S. Arsenic induces oxidative stress, sphingolipidosis, depletes proteins and some antioxidants in various regions of rat brain. // *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ).* – 2008. – Vol. 6 (1). – P. 60 – 69.

32. Higuchi H., Ito E., Iwano H. et al. Effects of vitamin E supplementation on cellular α -tocopherol concentrations of neutrophils in Holstein calves // *Can J. Vet. Res.* – 2013. – Vol. 77 (2). – P. 120 – 125.

33. Husain M., Bourret T.J., McCollister B.D. et al. Nitric oxide evokes an adaptive response to oxidative stress by arresting respiration. // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283 (12). – P. 7682 – 7689.

34. Iskra R.Ia., Vlizlo V.V. Peculiarities of antioxidant defense system in erythroid cells and tissues of pigs under action of chromium chloride. *Ukr. Biokhim. Zh.*, 85(3): 96 – 102.

35. Jeena K., Liju V.B., Kuttan R. Antioxidant, anti-inflammatory and antinociceptive activities of essential oil from ginger. // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 57 (1). – P. 51 – 62.

36. Kelly P.J., Morrow J.D., Ning M. et al. Oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke: the Biomarker Evaluation for Antioxidant Therapies in stroke (BEAT-stroke) study. // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39 (1). – P. 100 – 104.

37. Kobayashi-Miura M., Shioji K., Hoshino Y. et al. Oxygen sensing and redox signaling: the role of thioredoxin in embryonic development and cardiac diseases. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* // 2007. – Vol. 292 (5). – P. 2040 – 2050.

38. Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I., Chlubek D. The effect of reactive oxygen species on the synthesis of prostanoids from arachidonic acid. // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2013. – 64 (4). – P. 409 – 421.

39. Kostyleva V.V., Borts M.S., Nikolaeva E.G., Ryzhak G.A. Radiation-protective action of bioantioxidant complex of ginseng extract in the model of the radiation-induced aging during development of radiation-induced neoplasms. // *Adv. Gerontol.* – 2010. – Vol. 23 (1). – P. 86 – 89.
40. Liang L.P., Jarrett S.G., Patel M. Chelation of mitochondrial iron prevents seizure-induced mitochondrial dysfunction and neuronal injury. // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 28 (45). – P. 11550 – 11556.
41. Liu X., Claus P., Wu M. et al. (2013) Placental growth factor increases regional myocardial blood flow and contractile function in chronic myocardial ischemia. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 304(6): 885 – 894.
42. LoPachin R.M., Gavin T. Molecular mechanism of acrylamide neurotoxicity: lessons learned from organic chemistry. // *Environ. Health Perspect.* – 2012. – Vol. 120 (12). – P. 1650 – 1657.
43. Ma Z., Ren Y., Lu Y., Bruce P.G. Catalytic decomposition of N₂O on ordered crystalline metal oxides. // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2013. – Vol. 13 (7). – P. 5093 – 5103.
44. Macarthur H., Westfall T.C., Wilken G.H. Oxidative stress attenuates NO-induced modulation of sympathetic neurotransmission in the mesenteric arterial bed of spontaneously hypertensive rats. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294 (1). – P. 183 – 189.
45. Macleod M.R., van der Worp H.B., Sena E.S. et al. Evidence for the efficacy of NXY-059 in experimental focal cerebral ischaemia is confounded by study quality. // *Stroke.* – 2013. – Vol. 39 (10). – P. 2824 – 2829.
46. Mandal S., Mukhopadhyay S.K., Ganguly S., Jana S. Immunodiagnosis as an aid for early detection of *Fasciola gigantica* by glutathione S-transferase (GST). // *J. Parasit. Dis.* – 2012. – Vol. 36 (2). – P. 207 – 209.
47. Panda S.P., Guntur A.R., Polusani S.R. et al. Conditional deletion of cytochrome P450 reductase in osteoprogenitor cells affects long bone and skull development in mice recapitulating antley-bixler syndrome: role of a redox enzyme in development // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (9). – e75638.

48. Pereira B.C., Pauli J.R., Antunes L.M. et al. Overtraining is associated with DNA damage in blood and skeletal muscle cells of Swiss mice. // *BMC Physiol.* – 2013. – Vol. 13 (1). – P. 11.
49. Pettie J., Dow M. Management of poisoning in adults. // *Nurs. Stand.* – 2013. – Vol. 27 (47). – P. 43 – 49.
50. Prabhakar M.C., Santhikrupa D., Manasa N., Rao O.U. Status of free radicals and antioxidants in leprosy patients. // *Indian J. Lepr.* – 2013. – Vol. 85 (1). – P. 5 – 9.
51. Quintana-Cabrera R., Bolaños J.P. Glutathione and γ -glutamylcysteine in hydrogen peroxide detoxification. // *Methods Enzymol.* – 2013. – Vol. 527. – P. 129 – 144.
52. Rodriguez M.I., Escames G., López L.C. et al. Melatonin administration prevents cardiac and diaphragmatic mitochondrial oxidative damage in senescence-accelerated mice. // *J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 194 (3). – P. 637 – 643.
53. Sande P.H., Fernandez D.C., Aldana Marcos H.J. et al. Therapeutic effect of melatonin in experimental uveitis. // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 173 (6). – P. 1702 – 1713.
54. Selvakumar K., Bavithra S., Ganesh L. et al. Polychlorinated biphenyls induced oxidative stress mediated neurodegeneration in hippocampus and behavioral changes of adult rats: Anxiolytic-like effects of quercetin. // *Toxicol. Lett.* – 2013. – 222(1): 45 – 54.
55. Serviddio G., Bellanti F., Vendemiale G. Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease. // *Free Radic. Biol Med.* – 2013. – Vol. 65. – P. 952 – 968.
56. Tomaszycski M.L., Aulerich K.E., Bowen S.E. Repeated toluene exposure increases c-Fos in catecholaminergic cells of the nucleus accumbens shell. // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 28 – 34.
57. Vander Heide R.S., Steenbergen C. Cardioprotection and myocardial reperfusion: pitfalls to clinical application. // *Circ. Res.* – 2013. – Vol. 113 (4). – P. 464 – 477.

58. Wawrzyniak A., Górnicka M., Hamułka T. et al. α -Tocopherol, ascorbic acid, and β -carotene protect against oxidative stress but reveal no direct influence on p53 expression in rats subjected to stress. // *Nutr. Res.* – 2013. – Vol. 33 (10). – P. 868 – 875.
59. Weaver H., Shukla N., Ellinsworth D., Jeremy J.Y. Oxidative stress and vein graft failure: a focus on NADH oxidase, nitric oxide and eicosanoids. // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 12 (2). – P. 160 – 165.
60. Zhang A., Yang P., Murase N. Fabrication of SiO₂ beads with high concentrated hydrophobic CdSe/Cd(x)Zn(1-x)S quantum dots using functional alkoxides. // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2012. – Vol. 13 (4). – P. 2993 –2998.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

1. **Безруков В. В.**, д. м. н., проф., акад. НАМН України, директор ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарева НАМН України».

2. **Купраш Л. П.**, д. м. н., завідувач лабораторією гнріатричної фармакології ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарева НАМН України».

3. **Горчакова Н. О.**, д. м. н., проф. кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

4. **Бєленічев І. Ф.**, д. м. н., проф., завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету.

5. **Нагорна О. О.**, д. м. н., доц. кафедри фармакології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

6. **Грінєнко Ю. О.**, к. м. н., директор Українського державного медико-соціального центру ветеранів війни.

7. **Купраш О. В.**, к. м. н., лікар відділення клінічної та епідеміологічної кардіології ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарева НАМН України».

8. **Гударєнко С. О.**, науковий співробітник ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарева НАМН України».

9. **Моргунцева С. А.**, доцент кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету.

10. **Рижєнко О. І.**, ас. кафедри педіатрії ФПО Запорізького державного медичного університету.

ЗМІСТ

РОЗДІЛ I ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ТА ФАРМАКОДИНАМІКИ ЛІКІВ.....	4
РОЗДІЛ II ВЗАЄМОДІЯ ЛІКІВ В ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ.....	16
РОЗДІЛ III ГОЛОВНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В ГЕРІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ	29
РОЗДІЛ IV МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, НАЙБІЛЬШ ПОШИРЕНИХ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ	44
1. Фармакотерапія захворювань серцево-судинної системи	44
2. Фармакотерапія захворювань центральної нервової системи	60
3. Фармакотерапія захворювань кістково-м'язової системи.....	61
4. Фармакотерапія захворювань респіраторної системи.....	64
5. Фармакотерапія захворювань органів травлення	67
РОЗДІЛ V КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПОРТРЕТ МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ.....	73
РОЗДІЛ VI АНТИОКСИДАНТИ.....	127
ЛИТЕРАТУРА	142
ДОДАТКОВА ЛІТЕРАТУРА ДО РОЗДІЛУ V КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПОРТРЕТ МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ.....	150
ДОДАТКОВА ЛІТЕРАТУРА ДО РОЗДІЛУ VI АНТИОКСИДАНТИ.....	157

Наукове видання

ФАРМАКОТЕРАПІЯ В ГЕРІАТРИЧНІЙ КЛІНІЦІ

Монографія

Безруков В. В., Купраш Л. П., Горчакова Н. О., Беленічев І. Ф., Нагорна О. О.,
Гріненко Ю. О., Купраш О. В., Гударенко С. О., Моргунцова С. А., Риженко О. І

під редакцією акад. НАМН України, проф. В. В. Безрукова, д. м. н. Л. П. Купраш

Підписано до друку 13.01.2020 р. Формат 60 × 84 1/16.
Папір офсетний. Друк ризографічний. Ум.-друк. арк. 8,2.
Обл.-вид. арк. 9,1. Наклад 100 прим. Зам. № 1401

Видавництво «Журфонд»
49000, Дніпро, пр. Д. Яворницького, 60.
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
ДК №684 від 21.11.2001 р.

Віддруковано ПП «Кулік»

АДРЕС
СВИД. О РЕГИСТРАЦИИ

Ф24 **Безруков В. В., Купраш Л. П. та ін.**
Фармакотері геріатричної клініці : Монографія. – Дніпро: Журфонд, 2020.– 166 с.

ISBN 978-966-934-236-2

У монографії викладені вікові особливості фармакодінаміки та фармакокінетики лікарських засобів та їх застосування для лікування хвороб похилого та старечого віку. Показано, що фармакологічна дія лікарських засобів у хворого похилого та старечого віку має ряд особливо, обумовлених морфологічними, обмінними і функціональними порушеннями, що відбуваються в організмі при старінні, а також віковою своєрідністю розвитку і перебігу захворювань, характерною для цього віку поліморбідністю, а також суттєвими змінами на усіх рівнях життєдіяльності організму: молекулярно-генетичному, клітинному, органному, регуляторному. Наведено клініко-фармакологічні характеристики сучасних лікарських засобів згідно з концепцією клінічної геронтології та геріатрії. Книга становить інтерес для клініцистів – геріатрів, геронтологів, терапевтів, кардіологів, невропатологів, інфекціоністів, а також для фармакологів.

УДК 616-053.9 – 08 : 615.03