

**Федеральное медико-биологическое агентство**

**ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной  
медицины и реабилитации Федерального медико-биологического  
агентства»**

С.О. Ключников, М.Г. Оганнисян, А.П. Серeda, М.С. Ключников,  
Т.А. Пушкина, И.А. Берзин, Д.А. Кравчук, Е.И. Разумец,  
Ж.В. Гришина, А.Б. Пасека, А.Б. Чадина, Е.А. Анисимов, А.А. Вычик

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО  
ИНДИВИДУАЛЬНЫМ ПРОГРАММАМ  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ СПОРТСМЕНОВ В  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА РЕАГИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА НА  
ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ**

Методические рекомендации

**Под редакцией проф. В.В. Уйба**

Москва, 2018

ГРНТИ 76.35.41  
УДК 61:796/799

Утверждены Ученым советом ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства» и рекомендованы к изданию (протокол № 16 от 29 марта 2018 г.). Введены впервые.

С.О. Ключников, М.Г. Оганнисян, А.П. Серeda, М.С. Ключников, Т.А. Пушкина, И.А. Берзин, Д.А. Кравчук, Е.И. Разумец, Ж.В. Гришина, А.Б. Пасека, А.Б. Чадина Е.А. Анисимов, А.А. Вычик. Индивидуальная реакция организма на лекарственные средства и методы ее оценки у спортсменов. Методические рекомендации. М.: ФМБА России, 2018. – 35 с.

Методические рекомендации предназначены для врачей по спортивной медицине и врачей других специальностей, работающих в области физической культуры и спорта, заведующих отделениями и кабинетами спортивной медицины, массажистов, а также аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов и других специалистов, непосредственно участвующих в медицинском и медико-биологическом обеспечении спортсменов.

ГРНТИ 76.35.41  
УДК 61:796/799

© Федеральное медико-биологическое агентство, 2018  
© ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России, 2018

Настоящие методические рекомендации не могут быть полностью или частично воспроизведены, тиражированы и распространены без разрешения  
Федерального медико-биологического агентства

## Содержание

Сокращения .....	4
Состояния проблемы по изучению особенностей индивидуального реагирования организма на лекарственное воздействие .....	5
Обоснование технологии оценки индивидуальной реакции организма на лекарственные средства .....	18
Технология интегральной оценки функционального состояния спортсменов и мониторинга эффективности средств метаболической коррекции .....	19
Определение типов реагирования спортсменов на лекарственное воздействие .....	21
Заключение .....	29
Литература .....	33

## **Сокращения**

ВНС – вегетативная (автономная) нервная система

ИП – интегральный показатель

ПНС – парасимпатическая нервная система

СНС – симпатическая нервная система

УМО – углубленное медицинское обследование

ВМІ (ИМТ) - индекс массы тела

СО (СВ) – сердечный выброс

## **Состояния проблемы по изучению особенностей индивидуального реагирования организма на лекарственное воздействие**

От корректного подбора лекарственных средств (ЛС), с учетом всех экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на результативность действующего вещества препарата, зависит эффективность профилактики и коррекции той или иной патологии.

Проведя литературный анализ состояния проблемы по изучению особенностей индивидуального реагирования, мы пришли к выводу, что на данный момент не имеется полной и обобщенной классификации факторов, влияющих на эффективность действия лекарственных препаратов. Обобщив имеющиеся данные, нами предложена классификация, в соответствии с которой факторы можно разделить на следующие категории:

- I. Физиологические: пол, возраст, вес, температура и состав тела, вегетативная регуляция, артериальное давление, время приема – хронофармакология, физическая активность (Тихонов и др., 2003; Егорова, 2007; Лежнева и др., 2013; Морозова, 2015; Mangoni and Jackson, 2004; Stephenson, 2005; Franconi et al., 2007);
- II. Патологические: нарушения функций желудочно-кишечного тракта, изменение рН среды, печени, почек, сердечно-сосудистой и иммунной систем (Тихонов и др., 2003; Parsons, 1977; Martinez and Amidon, 2002);
- III. Генетические: различный уровень метаболизма лекарственных средств (Roden et al., 2011; Franconi, 2014);
- IV. Фармацевтические факторы: физическое состояние лекарственного средства, простая химическая модификация,

вспомогательные вещества, лекарственная форма, технологический процесс (Тихонов и др., 2003);

V. Фармакологические факторы: доза препарата, способ введения (Тихонов и др., 2003; Onder et al., 2003);

VI. Взаимодействие с нутриентами: еда, пищевые добавки, алкоголь, никотин (Сапожков и др., 2004; Bushra et al., 2011);

VII. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: синергизм и антагонизм (Palleria et al. 2013);

VIII. Факторы окружающей среды: температура среды, давление, магнитные поля, солнечная радиация (Тихонов и др., 2003).

В более широком понимании, перечисленные группы факторов, влияющих на терапевтическую эффективность ЛС, можно разделить на: эндогенные (I, II, III) и экзогенные (IV, V, VI, VII).

Влияние физической активности на эффективность лекарственных средств. Индивидуальная реакция организма на воздействие кардиопротекторов и нейропротекторов.

Под действием физических нагрузок физиологические процессы, протекающие в организме человека, подвергаются ряду изменений. Подобные изменения могут влиять на эффективность лекарственных средств.

При рассмотрении вопроса эффективности лекарственного препарата целесообразным является детальное рассмотрение влияния физической активности на следующие фармакокинетические процессы: всасывание, распределение, метаболизм и выведение (Cicccone CD, 1995; Bauer LA, 1997; Khazaeinia & Ramsey, 2000). Физиологические изменения, возникающие в результате физической нагрузки, могут влиять на один или несколько из этих процессов. Причем степень влияния зависит как от индивидуальных

особенностей организма, так и от типа и продолжительности физических нагрузок (Lenz et al., 2004; Lenz TL, 2010). Примечательным является тот факт, что как физическая нагрузка может влиять на эффективность лекарственного средства, например, прием бета-блокаторов снижает усвоение кислорода клетками, так и лекарство может влиять на эффективность физических упражнений (Reents S, 2000).

Настоящий обзор посвящен влиянию физической нагрузки на эффективность лекарственных средств. В обзоре также рассмотрены возможные причины индивидуальных реакций организма, возникающих при использовании лекарственных средств, относящихся к группам кардио- и нейропротекторов в сочетании с физической нагрузкой.

*Физиологические изменения в организме, происходящие под воздействием физических нагрузок.*

Под действием физических нагрузок физиологические процессы, протекающие в организме человека, подвергаются ряду изменений. Некоторые из этих изменений происходят непосредственно при физической нагрузке или непосредственно после, а некоторые наблюдаются с течением времени в результате длительного воздействия физических нагрузок. В любом случае физические упражнения могут влиять на то, как лекарства всасываются, распределяются по организму и тканям, метаболизируются и выводятся из организма.

Среди факторов, которые могут влиять на фармакокинетику лекарственного средства, пожалуй, одним из самых существенных является изменение кровотока. В организме взрослого человека, независимо от состояния покоя или физической активности,

содержится около 5 литров крови (McArdle et al., 1991). В состоянии покоя через печень проходит около 27 % кровотока, через почки – 22 % (McArdle et al., 1991).

Под воздействием физической нагрузки происходит перераспределение кровотока для обеспечения кровью активно функционирующих органов и тканей. Так все жизненно важные органы, кроме сердца, начинают получать меньше крови, в то время как приток крови к работающим мышцам значительно увеличивается. В результате, во время умеренной физической нагрузки на почки и печень приходится лишь по 3 % кровотока, а на скелетную мускулатуру – 71 % (Anderson KL, 1968; McArdle et al., 1991). В таблице 1 приведены данные по распределению кровотока между различными органами и тканями в состоянии покоя и при физических нагрузках различной интенсивности.

Таблица 1. Распределение общего кровотока в процентах между различными органами и тканями в состоянии покоя и при физических нагрузках различной интенсивности.

Состояние	Покой	Физическая нагрузка легкой интенсивности	Физическая нагрузка умеренной интенсивности	Физическая нагрузка высокой интенсивности
Орган или ткань				
Печень	27	12	3	1
Почки	22	10	3	1
Скелетная мускулатура	20	47	71	88
Головной мозг	14	8	4	3
Кожа	6	15	12	2
Сердце	4	4	4	4
Остальные органы и ткани	7	4	3	1

Величина и скорость кровотока могут в значительной мере влиять на фармакокинетику лекарственного средства. Таким образом, изменения кровотока, вызванные физической нагрузкой, могут повлиять на эффективность лекарственного средства. При физической нагрузке увеличивается как частота сердечных сокращений, так и ударный объем (количество крови, выбрасываемое сердцем в результате одной систолы) (Макарова Г.А., 2013).

Усиленная работа сердца сопряжена с увеличением потребности сердечной мышцы в кислороде, а также выработкой большего числа продуктов распада и свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на клетки (Горчакова и др., 2010). Важно отметить, что величина сердечного выброса в покое не зависит от тренированности человека, в то время как при физической нагрузке у спортсменов сердечный выброс больше (McArdle et al., 1991; James M. Rippe, 2012). Однако перераспределение кровотока между органами и тканями при физической нагрузке, независимо от тренированности человека, происходит одинаково. Таким образом, перераспределение кровотока, которое может повлиять на фармакокинетику лекарственного средства, теоретически будет иметь большее значение непосредственно при физической нагрузке или сразу после нее и не будет зависеть от тренированности человека. Однако, помимо кровотока, изменения других физиологических процессов, например, метаболизма, могут существенно влиять на фармакокинетику лекарственных средств в зависимости от тренированности человека.

### *Влияние физической активности на всасывание лекарственных средств.*

Поступление лекарственных веществ в организм человека возможно разными путями в зависимости от способа введения. При энтеральном способе введения лекарственные средства могут всасываться на протяжении желудочно-кишечного тракта. При парентеральных способах введения возможно всасывание через кожу при трансдермальном применении лекарственного средства, через легкие при ингаляции, а также из мягких тканей при подкожном и внутримышечном введении (Fernqvist et al., 2002).

Перераспределение кровотока в этих органах и тканях может влиять на интенсивность всасывания лекарственного средства. Так, например, в одном исследовании установили, что при интенсивном потреблении кислорода (70% от максимума) опорожнение желудка значительно замедляется, что приводит к задержке всасывания лекарственных средств из тонкой кишки (Brouns et al., 1987). В другом исследовании установили, что в результате 6 недель физических тренировок уменьшается время пассажа содержимого кишечника, что может приводить к снижению всасывания лекарственного средства из просвета кишки (Cordain et al., 1986). Однако, исследования о том, насколько именно время пассажа кишечного содержимого влияет на уровень всасывания лекарственного препарата, не проводились, поэтому это лишь предположение нагрузок (Lenz et al., 2004; Lenz TL, 2010).

Среди лекарственных средств, применяемых в качестве кардиопротекторов, наиболее часто используются триметазидин, мексидол, мельдоний, инозин, витамин Е, ниацин, аскорбиновая кислота и рибофлавин (Горчакова и др., 2010; Макарова Г.А., 2013;

Каркищенко Н.Н. и Уйба В.В., 2013; Усачева Е.В., 2016). Среди перечисленных препаратов только у Мексидола, мельдония и инозина существуют формы для парентерального введения (Горчакова и др., 2010; Макарова Г.А., 2013). При энтеральном же применении данных препаратов на фоне физических нагрузок велика вероятность замедленного всасывания из желудочно-тракта и, как следствие, снижение концентрации в сыворотке крови.

Из получивших наибольшее распространение в клинической практике нейропротекторов ожидать снижения уровня всасывания в просвете желудочно-кишечного тракта можно у таких препаратов как пирацетам, Пикамилон, Мексидол, циннаризин, нимодипин, винпоцетин (Горчакова и др., 2010; Макарова Г.А., 2013). Из общего ряда нейропротекторов выделяется препарат Семакс, применяемый интраназально. В случае поступления лекарственного средства через поверхность слизистой оболочки воздухоносных путей при физической нагрузке скорость всасывания препарата может увеличиваться.

Перераспределение кровотока при физической нагрузке может значительно увеличить всасывание лекарственных средств, вводимых подкожно и трансдермально. Так, например, скорость всасывания инсулина после подкожной инъекции увеличится, если в области введения препарата мышцы будут активно сокращаться (Fernqvist et al., 1986; Koivisto et al., 1987). В тех же исследованиях доказали, что при введении инсулина в мышцу, которая будет активно сокращаться, уровень глюкозы плазмы крови снижается чрезмерно из-за слишком быстрого всасывания, по сравнению с инъекцией в мышцу, находящуюся в состоянии покоя (Fernqvist et al., 1986; Koivisto et al., 1987; Shahar & Hamdy, 2015).

При использовании трансдермальных пластырей с такими лекарственными средствами как нитроглицерин или никотин, отмечается увеличение концентрации препаратов в сыворотке крови вследствие физической нагрузки (Klemsdal et al., 1992). Скорее всего, подобные изменения связаны с увеличением кровотока в коже, повышением температуры кожи и усилением потоотделения (Klingman AM, 1983; Klemsdal et al., 1992).

*Влияние физической активности на распределение лекарственных средств.*

На распределение лекарственных средств по тканям организма может влиять степень связывания препарата с белками плазмы крови (DiPiro et al., 2002). Доказано, что при физических упражнениях происходит изменение уровня связывания лекарственных средств с белками плазмы крови, а, следовательно, изменяется и их распределение. Во время физических нагрузок концентрация белков плазмы крови увеличивается, что обусловлено гемоконцентрацией при выходе воды из кровеносного русла в ткани (Costill DL, 1977; van Baak MA, 1990). Вследствие этого изменяется степень связываемости лекарственных препаратов с белками плазмы крови и тканями (van Baak MA, 1990). Высокий уровень связываемости с белками плазмы крови отмечается у таких нейропротекторов как циннаризин, нимодипин и винпоцетин, следовательно, при физической нагрузке возможно увеличение концентрации данных препаратов в сыворотке крови и замедление их метаболизма и выведения.

Кроме того, распределение лекарственного средства может меняться вследствие перераспределения кровотока в пользу активно сокращающихся мышц, тем самым меньшее количества препарата достигает целевых тканей (van Baak MA, 1990). В нескольких

исследованиях доказали, что при физических нагрузках изменяется распределение таких лекарственных средств как теофиллин, пропранолол, ацебуталол, окспренолол и верапамил (Swartz & Sidell, 1973; Theilade et al., 1979; Schlaeffer et al., 1984; van Baak MA, 1990). Также в исследованиях установили, что при физической нагрузке меняется степень связывания дигоксина с белками плазмы крови (Pederson et al., 1983; Joretteg & Jorestrand, 1984; Laursen et al., 1987; Jessup et al., 2002; Jogestrand & Anderson, 1989; Grille et al., 2012). У людей, принимавших дигоксин не менее 2 недель, при измерении концентрации препарата в сыворотке крови и в активно сокращавшихся мышцах установили, что по сравнению с состоянием покоя, концентрация в сыворотке крови значительно снижается, а в мышцах – увеличивается (Pederson et al., 1983; Joretteg & Jorestrand, 1984; Laursen et al., 1987; Jessup et al., 2002; Jogestrand & Anderson, 1989; Grille et al., 2012). Однако клиническая значимость подобных изменений не изучалась.

Вследствие перераспределения кровотока в пользу активно сокращающихся мышц, ожидаемо снижение концентрации лекарственных средств, для которых характерно накопление в органах и тканях. Так, в отношении парацетама, для которого характерно накопление в коре головного мозга, и Пикамилона, накапливающегося во многих тканях организма, вероятным будет снижение концентрации в целевых тканях (Горчакова и др., 2010; Макарова Г.А., 2013).

### *Влияние физической активности на метаболизм лекарственных средств.*

Под метаболизмом лекарственного средства понимаются химические трансформации, происходящие с препаратом в организме. На метаболизм лекарственных средств влияет как интенсивность кровотока, так и активность метаболических ферментов. Несмотря на то, что лекарственные средства могут метаболизироваться в различных органах и тканях, печень является основным органом, отвечающим за метаболизм лекарств (DiPiro et al., 2002). Метаболизм некоторых лекарственных средств в значительной степени зависит от уровня кровотока в печени. Так, например, скорость метаболизма таких препаратов как пропранолол и верапамил снижается при уменьшении печеночного кровотока (DiPiro et al., 2002).

Однако уровень печеночного кровотока не всегда влияет на скорость метаболизма (Panton et al., 1995). Скорость метаболизма некоторых лекарственных средств зависит только от активности метаболических ферментов. Регулярные физические нагрузки увеличивает скорость метаболизма, что влияет на метаболизм лекарственных средств. Скорость метаболизма таких лекарственных средств как карведилол, инсулин, теофиллин, варфарин зависит от активности метаболических ферментов. Следовательно, обоснованно будет предположить, что скорость метаболизма этих препаратов будет зависеть от тренированности человека. Однако, клинические исследования, доказывающие или опровергающие подобное предположение, не проводились (Lenz et al., 2004; Lenz TL, 2010).

Снижение печеночного кровотока, происходящее непосредственно при физической нагрузке, может увеличить

концентрацию в крови таких препаратов как инозин, ниацин, аскорбиновая кислота, циннаризин и нимодипин, и наоборот снизить эффективность винпоцетина и мексидола. Данный факт объясняется тем, что для проявления клинического эффекта винпоцетин и мексидол должны трансформироваться в печени в активные метаболиты. С увеличением уровня тренированности и ускорением метаболизма длительность пребывания терапевтической концентрации мексидола, инозина, ниацина, аскорбиновой кислоты, циннаризина, нимодипина и винпоцетина в сыворотке крови может снизиться, что необходимо учитывать, подбирая режим дозирования этих лекарственных средств.

*Влияние физической активности на выведение лекарственных средств.*

Выведение – процесс элиминации лекарственного средства из циркуляции. Лекарства могут выводиться через мочу, желчь, пот, выдыхаемый воздух, грудное молоко и семенную жидкость. В основном лекарственные средства выводятся через мочу и желчь (DiPiro et al., 2002). Доказано, что при физических нагрузках снижается почечный кровоток, что может приводить к снижению уровня клубочковой фильтрации почти на треть (van Baak MA, 1990). Причем уровень почечного кровотока и скорость клубочковой фильтрации снижаются пропорционально увеличению интенсивности физических нагрузок. По данным исследования, в котором испытуемых подвергали изнуряющим физическим нагрузкам, почечный кровоток снижался на 53 %, а через час после нагрузки восстанавливался лишь до 80 % от начального уровня (Suzuki et al., 1996).

Физическая нагрузка оказывает большее влияние на выведение лекарственных средств, которые либо элиминируются из организма в неизменном виде с мочой, либо скорость элиминации которых зависит от функции почек (Khazaenia & Ramsey, 2000). Изменения скорости выведения ателолола, прокаинамида и сульфадимидина при физической нагрузке были подтверждены в исследованиях (Ylitalo & Hinkka, 1985; Stoschitzky et al., 1992). И, хотя изменение фармакокинетических показателей были доказаны, клиническая значимость подобных изменений не исследовалась.

Среди препаратов кардиопротекторного и нейропротекторного рядов почками выводятся триметазидин, мексидол, мельдоний, рибофлавин, пирацетам, семакс, пикамилон и винпоцетин. Изменения, происходящие во время физической нагрузки, в виде снижения доли почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации могут приводить к замедлению выведения данных препаратов из организма и увеличению концентрации препаратов в сыворотке крови.

Таким образом можно заключить, что о влиянии физической нагрузки на эффективность лекарственных средств многое до сих пор не известно. Число исследований в этой области мало, а проведенные исследования, в основном, сосредоточены на молодых здоровых людях, подвергающихся однократной физической нагрузке. Спектр исследуемых препаратов включает в себя наиболее широко применяемые в общей клинической практике лекарственные средства.

Необходимо проведение дополнительных исследований с обязательным включением людей разных возрастных групп, подвергающихся регулярным физическим нагрузкам, а также детальное изучение влияния физической нагрузки на эффективность специализированных лекарственных средств, применяемых в

спортивной медицине. Несмотря на то, что изменения фармакокинетических параметров некоторых лекарственных средств были доказаны, клиническая значимость обнаруженных данных не была достаточно изучена.

Согласно научным исследованиям, чтобы избежать негативного воздействия лечения, необходимо индивидуально подбирать дозировки лекарственных средств, учитывая режим физических нагрузок пациента, особенно при узком терапевтическом диапазоне препарата или при планировании длительных физических нагрузок. На данный момент необходимость изменения дозировки при физических нагрузках однозначно была клинически доказана лишь при применении таких лекарственных средств как инсулин, теофиллин и дигоксин.

## **Обоснование технологии оценки индивидуальной реакции организма на лекарственные средства**

В современной спортивной медицине применяется множество методов и тестов для определения функционального состояния спортсменов, основанных на оценке деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем. Подобные тесты проводятся как в амбулаторных условиях в рамках проведения углубленного медицинского обследования, так и при проведении специализированных, в том числе стационарных исследований (Морман Д., 2000; Горст Н.А., 2008; Мавлиев Ф.А. и соавт., 2013).

Проведение указанных тестов требуют значительных временных и кадровых ресурсов, при этом интегральная оценка результатов и их индивидуальная интерпретация нередко представляет существенные трудности. В связи с этим мировая наука продолжает изыскания в области неинвазивных диагностических методов, позволяющих в сжатые сроки получать объективные характеристики функционирования как отдельных органов и систем, так и всего организма спортсмена в целом. Следует особо отметить, что применяемые технологии и подходы практически не используются в мониторинге эффективности применяемых лекарственных препаратов.

## **Технология интегральной оценки функционального состояния спортсменов и мониторинга эффективности средств метаболической коррекции**

В течение ряда лет нами проводилось изучение возможностей объективной оценки функционального состояния у спортсменов с помощью медицинского программно-аппаратного комплекса ESTECK System Complex, ESC (MULTISCANPRO™). Данный комплекс позволяет оценивать функциональное состояние спортсмена на основании неинвазивного исследования целого ряда параметров. К ним относятся:

- состав тела (индекс массы тела, масса жира, масса без жира, мышечная масса, общее количество воды, внеклеточная вода, внутриклеточная вода);

- вариабельность сердечного ритма (статистические данные временной области, спектральный анализ, оценка активности и баланса симпатической / парасимпатической нервной системы);

- гемодинамика и уровень кислорода (периферическое сосудистое сопротивление, сердечный выброс, SPO<sub>2</sub>%);

- уровень функционального резерва спортсмена в баллах (на основе анализа основных показателей);

- динамический мониторинг вышеперечисленных показателей для демонстрации возможностей терапевтического контроля состояния спортсменов.

На базе ФНКЦСМ ФМБА России с помощью медицинского программно-аппаратного комплекса ESC (MULTISCANPRO™) нами было обследовано 286 спортсменов сборных команд России как в амбулаторных условиях, так и в процессе тренировочного и соревновательного процесса. Предварительные итоги выполненной

работы были опубликованы в журнале «Спортивная медицина: наука и практика» (С.О. Ключников и соавт., 2015).

В процессе исследования выполнялись следующие комбинированные измерения:

- проводимости тканей,
- насыщения  $O_2$  гемоглобина,
- сосудистой пульсовой волны,
- сопротивления участков тела,
- мониторинг ритма сердца.

Анализ измеряемых с помощью ESC сигналов выполнялся для оценки:

- макро- и микроциркуляции,
- активности и баланса вегетативной нервной системы,
- АТР / рН тканей,
- доставки кислорода тканям,
- состава тела.

## **Определение типов реагирования спортсменов на лекарственное воздействие**

Для иллюстрации возможностей мониторингования и оценки индивидуальной реакции организма на лекарственные средства представляем данные наблюдения за квалифицированными спортсменами-самбистами – выпускниками Центра образования и спорта «Самбо-70», получавших курс метаболической коррекции.

Учитывая преобладание у спортсменов нарушений сердечно-сосудистой системы, вегетативной регуляции и соединительно-тканной дисплазии, был выбран комплекс лекарственных препаратов метаболического профиля, влияющий как на энергообменные процессы, так и на вегетативную регуляцию. Все препараты, входившие в комплекс разрешены к применению в спорте (согласно запрещенному списку WADA на 2016 год), а также применяются в педиатрии (согласно данным Формулярного руководства по применению лекарственных средств в детско-юношеском спорте под ред. С.О. Ключникова, А.С. Самойлова, И.Г. Козлова). В метаболический комплекс входили такие препараты как Элькар, Кудевита, Кальцемин и Берокка.

Элькар – 30% р-р L-карнитина для приема внутрь. Препарат нормализует белковый и жировой обмен, повышает секрецию и ферментативную активность желудочного сока, уменьшает содержание жира в мышцах. Участвует в процессе синтеза АТФ, повышает устойчивость к интенсивным физическим и психическим нагрузкам, обладает анаболическим, липидолитическим и антиоксидантным действием, также имеет нейропротекторные свойства и улучшает когнитивные процессы.

Кудевита – препарат коензима Q10. Является обязательным компонентом окислительно-восстановительных процессов, обеспечивающих синтез АТФ, оказывает выраженный антиоксидантный эффект.

Кальцемин Эдванс – комплексный лекарственный препарат для восполнения дефицита кальция и микроэлементов.

Берокка – витаминно-минеральный комплекс содержащий витамины группы В, направленный на повышение толерантности к физическим и психическим нагрузкам, стрессу и длительному нервному напряжению профессиональной спортивной деятельности.

Эффективность подобных метаболических комплексов была неоднократно доказана ранее в работах Л.А. Балыковой, В.С. Сухорукова, С.О. Ключникова, Л.М. Макарова и др.

Целью настоящего этапа работы было определение влияния неспецифического курса метаболической коррекции на состояние регуляторных систем спортсменов.

В исследовании принимали участие 35 спортсменов (мужчины, в возрасте от 15 до 17 лет, средний возраст  $15,88 \pm 0,7$  лет). Всего курс метаболической коррекции длился 37 дней.

На основании классификации Н.И. Шлык (Шлык Н.И., 2003), спортсмены были разделены на 3 группы в зависимости от типа вегетативной регуляции. Распределение спортсменов между группами I и III было практически равномерным, в группе II до метаболической коррекции было всего 3 спортсмена. Как видно из таблицы 2, метаболическая коррекция приводит к уменьшению количества спортсменов, находящихся в группе II (спортсмены со сниженным функциональным состоянием регуляторных систем), что

свидетельствует об эффективности данного метода в восстановлении адаптационных и функциональных резервов спортсменов (Таблица 2).

Таблица 2. Распределение обследованных спортсменов-самбистов по типам регуляции (Н.И. Шлык, 2003).

	I группа	II группа	III группа
Stress index (y.e.)	>100	>100	<100 и >25
VLF (мс <sup>2</sup> )	>240	<240	>240
<b>n (спортсменов) до м/к</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>17</b>
<b>n (спортсменов) после м/к</b>	<b>18</b>	<b>0</b>	<b>17</b>

Таблица 3. Характеристики функционального состояния регуляторных систем у обследованных спортсменов до и после метаболической коррекции.

	SI до м/к (y.e.)	SI после м/к (y.e.)	VLF до м/к (мс <sup>2</sup> )	VLF после м/к (мс <sup>2</sup> )	LF/HF до м/к (y.e.)	LF/HF после м/к (y.e.)
Группа I	138.71 ±10.57	114.5±8.0	543.71±79.36	481.3±105.8	1.3±0.08	1.1±0.07
Группа II	178.17 ±10.06	142.8±3.0	222.67±12.06	473.6±40.8	2.1±0.1	1.6±0.05
Группа III	73.30±16.19	57.8±9.8	403.74±20.66	436.7±18.5	0.8±0.07	0.9±0.07

Как видно из таблицы 12, после проведения курса метаболической коррекции у обследованных спортсменов-самбистов группы I понизились такие показатели ВСР как: баланс симпатической и парасимпатической нервной системы – LF/HF (на 0,2 y.e.), стресс индекс (на 24,24 y.e.) (Таблица 3). Происходило снижение ЧСС (на 7,9 уд/мин) (Рис. 1). Наблюдалось повышение индикаторов

парасимпатической активности вегетативной нервной системы: HF (на 2,63%) и SDNN (на 14,62 ед.) (Рис. 3, 4). После курса метаболической коррекции у спортсменов данной группы происходила стабилизация параметров ВСП в сторону «благоприятного» типа регулирования (оптимальное состояние регуляторных систем организма – группа III).

У спортсменов же группы II параметры ВСП имели более выраженное изменение. Наблюдалось значительное снижение: ЧСС (на 15 уд/мин) (Рис. 1), стабилизация баланса симпатической и парасимпатической нервной системы – LF/HF (на 0,46 у.е.), стресс индекса (на 35,38 у.е.) (Таблица 3). В отличие от группы I, у спортсменов группы II наблюдалось намного более сильное увеличение индикаторов парасимпатической активности: HF (на 5,43 %) и SDNN (на 23,3 ед.) (Рис. 3, 4). Данный факт свидетельствует о большей чувствительности спортсменов (со сниженным функциональным состоянием регуляторных систем) на лекарственное воздействие. Таким образом, метаболическая коррекция приводит к восстановлению функциональных резервов у данных спортсменов.

В группе III не наблюдалось значительных вариаций в параметрах ВСП (Таблица 3; Рис. 1- 4).

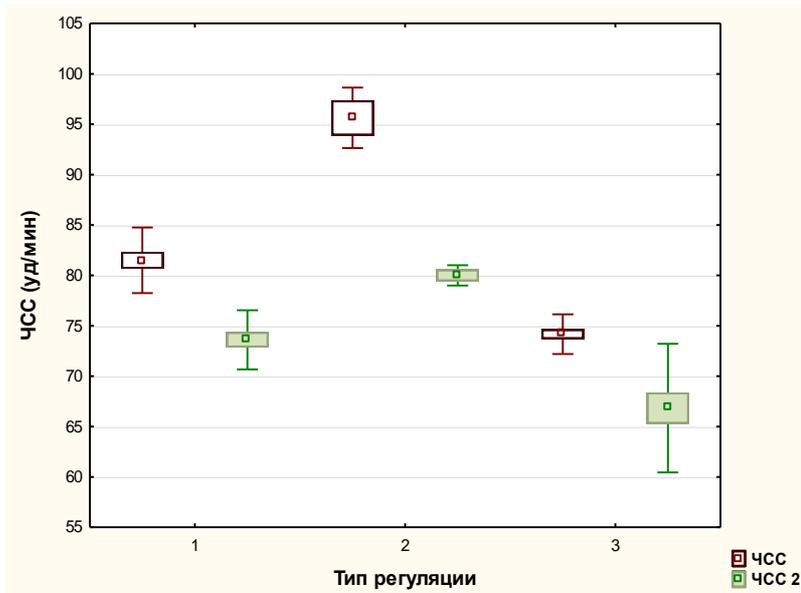


Рис. 1. Значения ЧСС (уд/мин) у разных групп по типу вегетативной регуляции ВНС до и после курса м/к (ЧСС и ЧСС 2).

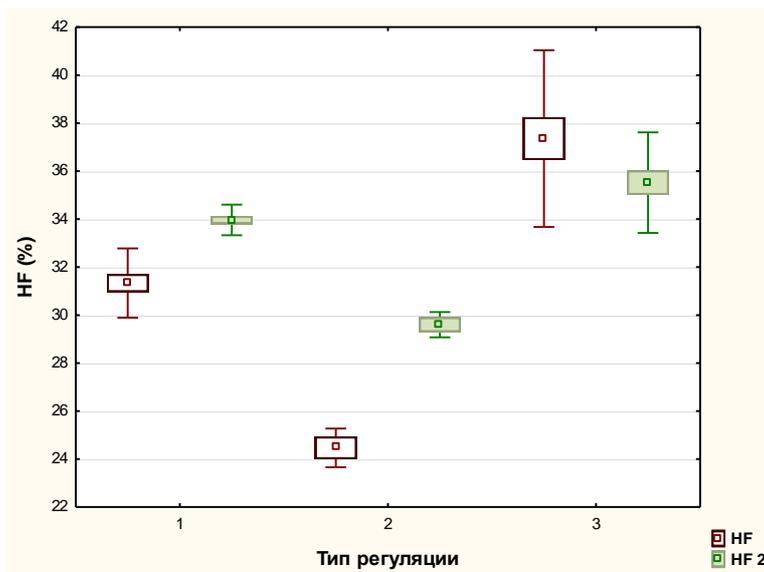


Рис. 2. Значения HF (%) у разных групп по типу вегетативной регуляции ВНС до и после курса м/к (HF и HF 2).

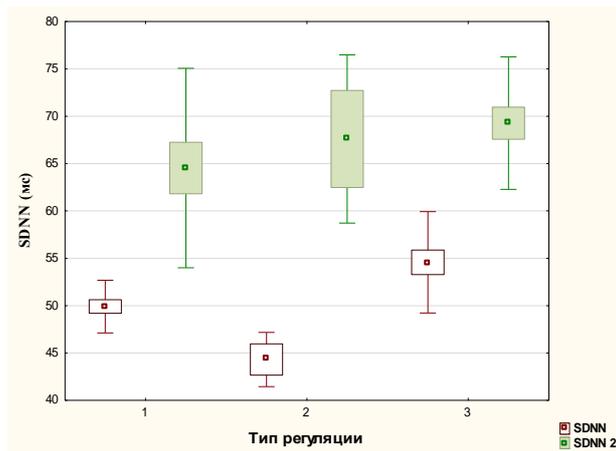


Рис. 3. Значения SDNN (мс) у разных групп по типу вегетативной регуляции ВНС до и после курса м/к (SDNN и SDNN 2).

Таким образом, по аналогии с классификацией типов вегетативной регуляции (по Н.И. Шлык, 2003), спортсменов можно разделить на несколько групп исходя чувствительности реагирования организма на курс метаболической коррекции:

- Умеренная чувствительность (соответствует группе I);
- Высокая чувствительность (соответствует группе II);
- Умеренно низкая чувствительность (соответствует группе III);
- Низкая чувствительность (вероятнее всего соответствует группе IV, которая не представлена в настоящем исследовании).

Данные типы реагирования являются базовыми и не имеют корреляции с половозрастными характеристиками, однако зависят от уровня спортивного мастерства.

Таблица 4. Гемодинамические показатели обследованных спортсменов.

	Индекс жесткости до м/к (м/с)	Индекс жесткости после м/к (м/с)	ПСС до м/к (Па·с/м <sup>3</sup> <sup>5</sup> )	ПСС после м/к (Па·с/м <sup>3</sup> <sup>5</sup> )	СВ до м/к (л/мин)	СВ после м/к (л/мин)
Группа I	5.7±0.2	5.4±0.04	1082.8 ±125	882.7 ±113.6	6.6±0.8	7.08±1.4
Группа II	5.9±0.03	5.6±0.1	976.1 ±21.8	940.6 ±5.63	7.3±1.0	6.5±0.6
Группа III	5.8±0.2	5.9±0.2	1063.9 ±143.9	944.5 ±137.8	7.3±0.9	7.1±0.9

В группах I и II после метаболической коррекции происходит достоверное снижение индекса жесткости сосудов. Тем не менее, значения индекса жесткости во всех группах и до, и после метаболической коррекции были ниже возрастной нормы (норма – 7-9 м/с). ПСС во всех группах имеет тенденцию к снижению, однако значения находятся в пределах нормы (норма – 900-1500 Па·с/м<sup>3</sup>). В группах II и III имеется тенденция к снижению общего СВ, значения находятся в пределах нормы (норма - 5.6-6.8 л/мин) (Таблица 4). В группе II происходило достоверное снижение среднего артериального давления (САД, мм рт. ст.) (Рис. 4).

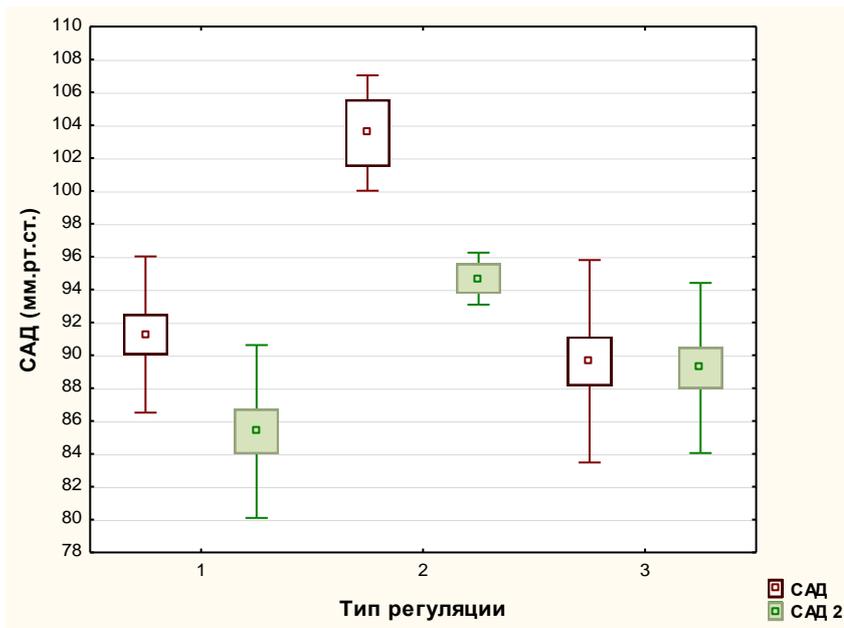


Рис. 4. Значения САД (мм рт. ст.) у разных групп по типу вегетативной регуляции ВНС до и после курса м/к (САД и САД 2).

## Заключение

Анализ состояния проблемы по исследованию особенностей индивидуального реагирования организма на лекарственное воздействие показал, что вопросы влияния физической нагрузки на эффективность воздействия лекарственных средств у спортсменов практически не изучены. Исследования, в основном, сосредоточены на молодых здоровых людях, подвергающихся однократной физической нагрузке. Практически отсутствуют работы, посвященные изучению влияния даже наиболее популярных в спортивной медицине препаратов.

Несмотря на то, что изменения фармакокинетических параметров некоторых лекарственных средств на фоне физической нагрузки доказаны (напр., инсулин, теофиллин и дигоксин и др.), клиническая значимость обнаруженных данных для практики спортивной медицины изучена не достаточно. В связи с этим необходимо проведение целенаправленных исследований по изучению влияния различных видов физической нагрузки на эффективность лекарственных средств, применяемых в спортивной медицине.

Помимо генетических факторов, как главном условии, предопределяющем ответ организма на лекарственный агент, реальное многообразие эпигенетических условий и факторов, таких как физиологических, патологических, фармакологических и пр., позволяет рассматривать особую значимость их в формировании реактивности организма.

Исходя из полученных данных можно с уверенностью сказать, что в зависимости от того какой из типов регуляции ВНС доминирует в определенной точке тренировочно-соревновательного цикла,

реакция организма на лекарственное воздействие будет существенно отличаться. При подборе оптимальной индивидуальной программы фармакологической коррекции важно учитывать:

- Вид спорта;
- Степень тренировочных нагрузок;
- Взаимодействие препаратов;
- Метаболические особенности организма;
- Конститутивные особенности строения тела (масса тела, уровень воды, количество жировой массы);
- Состояние ЖКТ.

Результаты выполненных нами исследований показали, что при подборе индивидуальных программ фармакологической коррекции необходимо учитывать не только вид спорта, степень тренировочных нагрузок спортсмена, и взаимодействие препаратов, но и метаболические особенности организма, конституциональные особенности строения тела (масса тела, уровень воды, количество жировой массы и др.), а также функциональное состояние внутренних органов (напр., ЖКТ и др.).

Принципиальное значение в формировании индивидуальной реакции имеет состояние вегетативной нервной системы. В частности, реакция организма спортсмена на лекарственное воздействие будет существенно различаться, завися, в первую очередь, от доминирующего на определенном этапе тренировочно-соревновательного цикла типа регуляции вегетативной нервной системы.

Исходя из реагирования организма на метаболическую коррекцию, по аналогии с классификацией типов вегетативной

регуляции (Н.И. Шлык, 20003), всех спортсменов целесообразно разделить на следующие группы:

\* Умеренная чувствительность на метаболическую коррекцию (соответствует группе I по классификации типов вегетативной регуляции у спортсменов);

\* Высокая чувствительность (соответствует группе II);

\* Низкая чувствительность (соответствует группе III).

Детальный анализ позволил установить, что индивидуальная реакция на лекарственное (энерготропное) воздействие у спортсменов со сниженным функциональным состоянием регуляторных систем являются наиболее выраженной. При этом метаболическая коррекция приводит к восстановлению функциональных резервов у данной категории спортсменов.

В индивидуальных программах медикаментозной коррекции у спортсменов высшей квалификации могут применяться энерготропные препараты. Положительный эффект от применения энерготропных препаратов (L-карнитин и коэнзим Q10) может выражаться в повышении энергетических процессов и стабилизации функциональной состояния организма, что продемонстрировано на юниорах-самбистах. Наиболее эффективным является сочетанное применение препаратов L-карнитина и коэнзима Q10 вследствие того факта, что их действие направлено на 2 основные мишени — реактивность (в случае L-карнитина) и ресурс (коэнзим Q10) психологической системы. Данные эффекты сопровождаются нормализацией механизмов вегетативной регуляции и клеточного энергообмена и позволяют рекомендовать сочетанное применение L-карнитина и коэнзима Q10 для юниоров с целью повышения устойчивости к психоэмоциональным нагрузкам.

Особую значимость при использовании медицинского аппаратно-программного комплекса ESC (MULTISCANPRO™) приобретает возможность получения объективной информации об эффективности и динамическому контролю, применяемых у спортсменов лекарственных препаратов и/или витаминно-минеральных комплексов, что может позволить врачу по спортивной медицине оперативно принимать решения при формировании индивидуальной программы медикаментозной коррекции, а также оптимизации профилактических подходов.

## Литература

1. Ачкасов Е.Е., Руненко С.Д., Таламбум Е.А., Машковский Е.В., Сиденков А.Ю. Сравнительный анализ современных аппаратно-программных комплексов для исследования и оценки функционального состояния спортсменов. // Спортивная медицина: наука и практика, 2011, № 3, стр. 7-14.
2. Горст Н.А. Соматотип и функциональные показатели адаптации сердечно-сосудистой системы в юношеском возрасте / Н.А. Горст, С.Н. Лычагина // Естественные науки. – 2008. – № 3. – С. 59-62.
3. Ключников С.О., Самойлов А.С., Медведев С.В., Вычик А.А., Ключников М.С. Опыт использования медицинского программно-аппаратного комплекса «Esteck system complex» в спортивной медицине // Спортивная медицина: наука и практика, 2015, № 3, стр. 81-96.
4. Мавлиев Ф.А., Зотова Ф.Р., Назаренко А.С. Корреляционные связи кардиогемодинамических и морфологических показателей юных хоккеистов // Научно-теоретический журнал «Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта». 2013. – № 8 (102). – С. 105-109.
5. Морман Д. Физиология сердечно-сосудистой системы / Д. Морман, Л. Хеллер // СПб.: Питер. – 2000. – 256 с.
6. Николаев Д.В. Состав тела и биоимпедансный анализ в спорте / Д.В. Николаев, С.Г. Руднев // Спортивная медицина: наука и практика. – 2012. – №3. – С. 34-41.
7. Радыш И.В. Динамика показателей кардиореспираторной системы у женщин различных соматотипов под воздействием физической нагрузки / И.В. Радыш // Педагогика, психология и

медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2007. – № 6. – С. 240-243.

8. Руднев С.Г. Биоимпедансное исследование состава тела населения России // М.: РИО ЦНИИОИЗ. – 2014. – 493 с.

9. Старшов А.М. Реография для профессионалов / А.М. Старшов, И.В. Смирнов // Методы исследования сосудистой системы. - М.: Познавательная книга Пресс. – 2003. – 80 с.

10. Bosy-Westphal A. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index / A. Bosy-Westphal, S. Danielzik, R.P. Dörhöfer, W. Later, S. Wiese, M.J. Müller // J. Parenter Enteral Nutr. – 2006. Vol. 30 (4). – P. 309-316.

11. Fernqvist E, Linde B, Ostman J, Gunnarsson R. Effect of physical exercise on insulin absorption in insulin-dependent diabetics comparison between human and porcine insulin. Clin Physiol. 1986;6:489-498.

12. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. Br J Pharmacol. 2014 Feb;171(3):580-94.

13. Lenz TL. Pharmacokinetic drug interactions with physical activity. Am J Lifestyle Med. 2010;3(3):292-302

14. Martinez MN, Amidon GL. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. J Clin Pharmacol. 2002 Jun;42(6):620-43.

15. Martinsen O.G. Bioimpedance and bioelectricity basics / O.G. Martinsen, S. Grimnes. – Academic press. – 2011. – 484 p.

16. Panton LB, Guillen GJ, Williams L, et al. Aerobic exercise training on propranolol pharmacokinetics in young and elderly adults. J Clin Pharmacol 1995; 35: 885-94.

17. Pederson KE, Madsen J, Kjaer K, et al. Effects of physical activity and immobilization on plasma digoxin concentration and renal digoxin clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34:303-308.
18. Rigby JW, Scott AK, Hawksworth GM, Petrie JC. A comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 327–31.
19. Stephenson T. How children's responses to drugs differ from adults. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2005;59(6):670-673.
20. Strolin Benedetti M., Baltes E.L. Drug metabolism and disposition in children. // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003. T. 17. № 3. C. 281–99.
21. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system//*Swiss Med Wkly.* 2004. Vol.134. P. 514-522.
22. Triggs EJ, Johnson JM, Learoyd B. Absorption and disposition of ampicillin in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 195–8.
23. van Baak MA. Influence of exercise on the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1990;19(1):32-43.